

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**HUMIRA®**

adalimumab injectable

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée
10 mg dans 0,1 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée
20 mg dans 0,2 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée
40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée
80 mg dans 0,8 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée

Modificateur de la réponse biologique (Code ATC : L04AB04)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
24 septembre 2004

Date de révision :

16 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262924

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
1 INDICATIONS	Avril 2021
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants (< 18 ans)	Avril 2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	Avril 2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	Avril 2021

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	7
1.2 Personnes âgées	7
2 CONTRE-INDICATIONS	8
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	8
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
4.1 Considérations posologiques	9
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	11
4.3 Reconstitution	17
4.4 Administration	17
4.5 Dose omise.....	18
5 SURDOSAGE	18
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	20
7.1 Populations particulières	28
7.1.1 Femmes enceintes	28
7.1.2 Femmes qui allaitent	29
7.1.3 Enfants	29
7.1.4 Personnes âgées	30

8	EFFETS INDÉSIRABLES	30
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	30
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	40
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	57
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	72
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	74
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	74
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	75
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	76
9.1	Interactions médicamenteuses graves	76
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	76
9.3	Interactions médicament-comportement.....	77
9.4	Interactions médicament-médicament.....	77
9.5	Interactions médicament-aliment.....	78
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	78
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	78
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	78
10.1	Mode d'action	78
10.2	Pharmacodynamie	79
10.3	Pharmacocinétique	80
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	85
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	85
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		87
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	87
14	ÉTUDES CLINIQUES	89
14.1	Études cliniques par indication	89
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	147
15	MICROBIOLOGIE.....	150
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	150
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		156

Directives d'utilisation.....	170
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	177
Directives d'utilisation.....	190

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Humira est indiqué pour :

Polyarthrite rhumatoïde

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

Il faut administrer Humira avec du méthotrexate 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. Humira 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 2 ans ou plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie. Humira peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au méthotrexate ou lorsque le traitement prolongé par le méthotrexate n'est pas approprié (voir [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études](#)). Humira n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Rhumatisme psoriasique

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

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn chez l'adulte

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

les signes et les symptômes et induire une rémission clinique chez ces patients s'ils ne répondent plus ou sont intolérants au traitement par l'infliximab.

Maladie de Crohn chez l'enfant

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

Colite ulcéreuse chez l'adulte

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

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

Hidradénite suppurée

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

Psoriasis en plaques

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

Uvéite chez l'adulte

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

Uvéite chez l'enfant

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

1.1 Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

Compte tenu de son innocuité et de son efficacité, Humira a été autorisé pour utilisation chez les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et (ou) qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique (voir [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant](#) et [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant, Résultats des études](#)).

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi d'Humira chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie d'Humira chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent](#)).

Uvéite chez l'enfant

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

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

1.2 Personnes âgées

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité d'Humira chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. Un bref exposé à ce sujet figure à la rubrique [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Humira est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à Humira ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Humira est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Infections](#)).
- Humira est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque congestive](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES 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 Humira. La plupart de ces patients avaient déjà reçu de l'infliximab et pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine (6-MP) en concomitance pour traiter la maladie de Crohn. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et Humira doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et Humira n'est pas clair.

Infections

On a fait état de cas d'infections graves attribuables à une infection bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmosse, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaire ou disséminée), virale, parasitaire ou à un autre type d'infection opportuniste chez des patients recevant des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (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 Humira. On a observé d'autres cas d'infections graves durant les études cliniques, notamment pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. On a signalé des hospitalisations ou des décès associés à des infections. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, pourrait prédisposer aux infections.

Il ne faut pas amorcer un traitement par Humira chez les patients atteints d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée, jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. Avant d'entreprendre le traitement par Humira, il faut peser les bienfaits et les risques possibles du traitement chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou chez ceux qui ont séjourné dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique, comme

l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Autres infections opportunistes](#)).

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

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

Le médecin qui envisage de prescrire Humira à un patient ayant des antécédents d'infection récurrente ou atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à celui qui a résidé dans une région où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques, doit agir avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose](#) et [8.1 Aperçu des effets indésirables, Infections](#)). Avant d'entreprendre le traitement par Humira, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement.

Cancers chez l'enfant

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire](#).

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant](#).

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

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent.](#)

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

Uvéite chez l'enfant

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Uvéite chez l'enfant.](#)

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Colite ulcéreuse chez l'enfant.](#)

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

Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité d'Humira chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez cette population de patients. Un bref exposé à ce sujet figure à la rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.](#)

Sexe

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

Origine ethnique

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

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique d'Humira chez les patients présentant une atteinte hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique d'Humira chez les patients présentant une atteinte rénale. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

États morbides

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

Médicaments concomitants

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Remarque : Se reporter au **Tableau 4** à la fin de la rubrique pour plus de renseignements sur les formes pharmaceutiques offertes pour chacune des indications d'Humira chez les enfants et les adultes.

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Tableau 1 – Posologie d'Humira chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Poids du patient	Posologie
10 kg à < 30 kg ^a	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

a. Une posologie de 10 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée pour les patients pesant de 10 à moins de 15 kg.

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

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

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

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

Chez les enfants qui présentent une poussée de la maladie ou qui ne répondent pas au traitement, l'augmentation de la dose à 40 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée (voir [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant, Résultats des études](#)).

L'emploi d'Humira pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant âgé de 13 à 17 ans a été évalué dans le cadre d'études cliniques pendant une période pouvant atteindre 1 an.

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

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

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

Chez l'adolescent qui n'a pas répondu de façon satisfaisante au traitement par Humira administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg toutes les semaines peut être envisagée (voir [14.1 Études cliniques par indication, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent](#)).

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

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

Uvéite chez l'enfant

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

Tableau 2 – Posologie d’Humira chez l’enfant atteint d’uvéïte

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

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

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

Colite ulcéreuse chez l’enfant

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

Tableau 3 – Posologie d’Humira chez l’enfant atteint de colite ulcéreuse

Poids du patient	Posologie pour le traitement d’induction	Posologie pour le traitement d’entretien à compter de la semaine 4 ^a
< 40 kg	• 80 mg à la semaine 0 • 40 mg à la semaine 2	• 40 mg toutes les 2 semaines ou • 20 mg toutes les semaines
≥ 40 kg	• 160 mg à la semaine 0 • 80 mg à la semaine 2	• 80 mg toutes les 2 semaines ou • 40 mg toutes les semaines

a. Les enfants qui atteignent l’âge de 18 ans durant leur traitement par Humira doivent continuer de recevoir la dose d’entretien qui leur a été prescrite.

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

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

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

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

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

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

Chez les patients qui présentent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée (voir [14.1 Études cliniques par indication, Adultes, Maladie de Crohn, Résultats des études](#)).

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

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

Colite ulcéreuse

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

Les patients peuvent continuer de prendre des aminosalicylates et (ou) des corticostéroïdes pendant le traitement par Humira. Les patients peuvent continuer de prendre de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (6-MP) pendant le traitement par Humira, si cela est nécessaire (voir [3 ENCADRÉ SUR LES 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 la dose d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.

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

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

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

Psoriasis en plaques

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

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

Uvéite

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

Le traitement par Humira peut être amorcé en association avec des corticostéroïdes et (ou) d'autres agents immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticostéroïde peut être réduite graduellement conformément à la pratique clinique courante, à compter de 2 semaines après le début du traitement par Humira. On dispose de peu de données sur l'amorce d'un traitement par Humira en monothérapie.

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

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques offertes pour chacune des indications chez l'adulte et l'enfant

Indication	Préparation / Forme pharmaceutique / DIN							
	50 mg/mL		100 mg/mL					
	40 mg/0,8 mL		10 mg/ 0,1 mL	20 mg/ 0,2 mL	40 mg/0,4 mL		80 mg/0,8 mL	
	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Seringue préremplie	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
	02258595		02474255	02474263	02458349	02458357	02466872	02474220
Polyarthrite rhumatoïde	X	X	S. O.	S. O.	X	X	S. O.	S. O.
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	X	X	X	X	X	X	S. O.	S. O.
Rhumatisme psoriasique	X	X	S. O.	S. O.	X	X	S. O.	S. O.
Spondylarthrite ankylosante	X	X	S. O.	S. O.	X	X	S. O.	S. O.
Maladie de Crohn chez l'adulte	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Maladie de Crohn chez l'enfant	X	X	S. O.	X	X	X	X	X

Colite ulcéreuse chez l'adulte	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Colite ulcéreuse chez l'enfant	X	X	S. O.	X	X	X	X	X
Hidradénite suppurée chez l'adulte	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Hidradénite suppurée chez l'adolescent	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Psoriasis	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Uvéite chez l'adulte	X	X	S. O.	S. O.	X	X	X	X
Uvéite chez l'enfant	X	X	S. O.	X	X	X	X	X

Définitions : DIN = numéro d'identification du médicament; S. O. = sans objet.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

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

Stylo prérempli ou seringue préremplie

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

Le stylo et la seringue préremplie Humira sont offerts avec une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir qui ne contient pas de latex.

Il faut montrer au patient qui utilise les seringues préremplies à s'injecter tout le contenu de la seringue, afin de s'administrer toute la dose de 10 mg, de 20 mg, de 40 mg ou de 80 mg d'Humira, selon les instructions fournies dans le feuillet [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS](#).

Il faut changer de point d'injection à chaque injection et ne jamais injecter le produit à un endroit où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS](#)).

4.5 Dose omise

Il faut dire au patient qui omet une dose d'Humira de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son omission, puis de suivre le calendrier d'injection habituel.

5 SURDOSAGE

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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/concentrations/composition	Ingrédients non médicinaux
injection sous-cutanée	40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile conditionnés dans un stylo ou une seringue préremplie (50 mg/mL)	acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, phosphate monosodique dihydraté, polysorbate 80, citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (ajouté au besoin, pour ajuster le pH) et eau pour préparations injectables
injection sous-cutanée	10 mg d'adalimumab dans 0,1 mL de solution stérile conditionnés dans une seringue préremplie (100 mg/mL) ^a	mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables
injection sous-cutanée	20 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution stérile conditionnés dans une seringue préremplie (100 mg/mL) ^a	mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables
injection sous-cutanée	40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile conditionnés dans un stylo ou une seringue préremplie (100 mg/mL)	mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/concentrations/composition	Ingrédients non médicinaux
injection sous-cutanée	80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile conditionnés dans un stylo ou une seringue préremplie (100 mg/mL)	mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

a. Les seringues préremplies de 10 mg/0,1 mL et de 20 mg/0,2 mL sont destinées à l'emploi uniquement chez les enfants.

Humira est une solution stérile pour administration sous-cutanée (s.c.), préparée dans les conditionnements suivants :

Stylo

Le stylo Humira est offert dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 stylo uniservice renfermant 1 seringue de verre de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (½ po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL). Le stylo, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex.

Le stylo Humira est également offert dans une boîte de carton contenant 1 plateau de 1 dose. Le plateau de 1 dose comprend 1 stylo uniservice renfermant 1 seringue de verre de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL). Le stylo, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex.

Seringue préremplie

La seringue préremplie Humira est offerte dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 10 mg d'adalimumab dans 0,1 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.

La seringue préremplie Humira est également offerte dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 20 mg d'adalimumab dans 0,2 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.

La seringue préremplie Humira est également offerte dans une boîte de carton contenant 2 plateaux de 1 dose chacun. Chaque plateau de 1 dose comprend 1 seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) ou 40 mg d'adalimumab 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.

La seringue préremplie Humira est également offerte dans une boîte de carton contenant 1 plateau de 1 dose. Le plateau de 1 dose comprend 1 seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir. La seringue contient 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL), ce qui permet de réduire le nombre d'injections. La seringue préremplie, tous les accessoires et le matériel, y compris leur emballage, ne contiennent pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

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 Humira en association avec l'anakinra (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Remplacement d'un ARMM biologique par un autre

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

Intervention chirurgicale

On dispose de peu de données d'innocuité chez les patients traités par Humira et qui subissent une intervention chirurgicale. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en considération dans la planification d'une intervention chirurgicale. Les patients traités par Humira 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 Humira et qui subissent une arthroplastie.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée menée chez l'animal n'a porté sur le pouvoir cancérogène ou les effets de l'adalimumab sur la fertilité. Pendant le test in vivo du micronoyau de souris et le test d'Ames réalisé sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, on n'a observé aucun effet clastogène ni mutagène respectivement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité, Génotoxicité in vitro](#)).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et des cas d'aggravation de l'ICC ont été signalés par suite de l'administration d'inhibiteurs du TNF. On a également observé des cas d'aggravation de l'ICC par suite de l'administration d'Humira. Humira n'a fait l'objet d'aucune étude systématique chez les patients atteints 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 Humira à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients. Humira est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Appareil digestif

Obstruction de l'intestin grêle

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

Système sanguin et lymphatique

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Le stylo et la seringue préremplie Humira sont offerts avec une aiguille de calibre 29 de 13 mm (1/2 po) de longueur recouverte d'un capuchon noir qui ne contient pas de latex (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

Système immunitaire

Auto-immunité

L'emploi d'Humira peut entraîner la formation d'autoanticorps et, rarement, l'apparition d'un syndrome pseudo-lupique. Si des symptômes évocateurs d'un tel syndrome apparaissent au cours du traitement par Humira, il faut interrompre celui-ci (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables, Formation d'autoanticorps](#)).

Immunosuppression

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris Humira, affectent les moyens de défense de l'hôte contre les infections et les cancers, car le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur de l'immunité cellulaire. Durant une étude portant sur l'utilisation d'Humira chez 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a relevé aucun signe de dépression de l'hypersensibilité retardée, de baisse des taux d'immunoglobulines ou d'altération de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des cellules NK, des monocytes ou des macrophages et des granulocytes neutrophiles. On ne comprend pas pleinement les effets du traitement par Humira sur le développement et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives et (ou) chroniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections](#) et [Cancers](#) et [8.1 Aperçu des effets indésirables, Infections](#) et [Cancers](#)).

Immunisation

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

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

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

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'Humira qu'a reçue la mère pendant la grossesse (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Infections

Tuberculose

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

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

Il faut envisager la présence d'une tuberculose latente, particulièrement chez les patients qui immigreront ou arrivent de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée ou qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. En présence d'infection latente confirmée, il faut entreprendre un traitement antituberculeux prophylactique approprié, conformément aux Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* avant d'amorcer un traitement par Humira. Il faut également envisager un traitement antituberculeux prophylactique avant de commencer le traitement par Humira 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 Humira. De plus, des cas de tuberculose évolutive sont apparus chez des patients qui recevaient Humira et dont le résultat du test de dépistage de la tuberculose latente était négatif et certains patients chez qui la tuberculose évolutive avait été traitée avec succès est réapparue en cours de traitement par un anti-TNF.

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

Autres infections opportunistes

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

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

Chez les patients qui résident ou séjournent dans des régions où les mycoses sont endémiques, il faut soupçonner une infection fongique envahissante s'ils présentent des signes et des symptômes d'une possible infection fongique généralisée. Les patients sont à risque d'histoplasmosse et d'autres infections fongiques envahissantes et par conséquent les cliniciens doivent envisager de recourir à un traitement antifongique empirique jusqu'à ce que le ou les agents pathogènes aient été isolés. Les résultats des tests de détection d'antigène ou d'anticorps antihistoplasmosse peuvent être négatifs chez certains patients dont l'infection est évolutive. Dans la mesure du possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après avoir consulté un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques du traitement antifongique. Il est également conseillé que les patients qui présentent une infection fongique grave interrompent leur traitement par un inhibiteur du TNF jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

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

Cancers

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

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

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

Cancers chez les enfants et les jeunes adultes

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

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de cas de lymphome T hépatosplénique, un type rare de lymphome à lymphocytes T, chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont Humira. 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 Humira doit être évalué avec soin.

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

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

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

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

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

Lymphomes

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

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

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

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

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

Cancers autres que lymphomes

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

Dans les phases comparatives de 21 études sur Humira 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 Humira, comparativement à un taux de 3,2 (1,3 à 7,7) par 1 000 années-patients chez les témoins. Parmi ces cas de cancers de la peau, le taux (IC à 95 %) de carcinomes malpighiens était de 2,7 (1,4 à 5,5) par 1 000 années-patients chez les patients qui recevaient Humira 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 Humira, comparativement à 0,6 (0,1 à 4,6) par 1 000 années-patients chez ceux du groupe témoin.

On a observé un taux de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, d'environ (IC à 95 %) 8,5 (7,4 à 9,7) par 1 000 années-patients dans la phase comparative des études cliniques et au cours des études de prolongation ouvertes menées à terme ou toujours en cours. Le taux observé de cancers de la peau non mélaniques était d'environ (IC à 95 %) 9,6 (8,5 à 10,9) par 1 000 années-patients, et le taux observé de lymphomes était d'environ (IC à 95 %) 1,3 (0,9 à 1,8) par 1 000 années-patients. Ces études, d'une durée médiane d'environ 3,3 ans, ont porté sur 6 276 patients adultes qui ont reçu Humira pendant au moins un an ou qui ont présenté un cancer dans l'année suivant le début de leur traitement, ce qui représente plus de 26 044 années-patients de traitement.

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

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre Humira et les épreuves de laboratoire.

Système nerveux

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

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

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

Travail et accouchement

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

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

Uvéite chez l'enfant

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

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

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 519 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et âgés d'au moins 65 ans, dont 107 avaient 75 ans ou plus, ont reçu Humira 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 Humira que chez les moins de 65 ans. Comme les infections et le cancer sont en général plus fréquents chez les personnes âgées, il faut employer Humira avec prudence chez cette population de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voici les effets indésirables les plus graves d'Humira (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

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

Les réactions au point d'injection ont constitué les effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont été traités par Humira. Dans le cadre d'études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, l'hidradénite suppurée chez l'adulte, le psoriasis et l'uvéïte chez l'adulte, 13 % des patients qui recevaient Humira 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 Humira ou le placebo respectivement. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement par Humira ont été les poussées cliniques (0,7 %), les éruptions cutanées (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %).

Dans le cadre des études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a recensé 8 décès chez les 1 380 patients (0,58 %) traités par Humira, comparativement à 1 décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un ratio standardisé de mortalité (RSM) de 0,87 (IC à 95 % : 0,38 à 1,72) dans le groupe Humira 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'Humira et 202 patients ont participé à l'étude pendant 10 ans. Au total, 24 patients sont décédés pendant les 10 années de traitement par Humira (4 patients pendant la phase à double insu, 14 patients pendant la phase de prolongation ouverte et 6 patients après la fin du traitement par le médicament à l'étude). Les causes les plus fréquentes de décès survenus en cours de traitement étaient les suivantes : 4 états septiques, 3 cancers et 3 événements intéressant l'appareil respiratoire. Le nombre total de décès n'a toutefois pas été supérieur à celui calculé d'après les taux de mortalité standardisés ajustés selon l'âge.

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

Au total, 49 % des patients traités par Humira 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 comprenaient 35 cas de cancers autres que le cancer de la peau non mélanique, dont 5 cas de lymphome, et 3 cas de tuberculose. Les effets indésirables graves d'intérêt particulier comprenaient 5 cas d'embolie pulmonaire et 5 autres de diverticulite, 2 cas de sclérose en plaques et 1 cas de réaction d'hypersensibilité.

Humira a également été étudié chez 542 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de MTX (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 Humira. Dans le cadre de cette étude, on a dénombré 5 décès chez les 542 patients (0,92 %) traités par Humira, comparativement à 1 décès chez les 257 patients (0,39 %) traités par le MTX. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,57 (IC à 95 % : 0,18 à 1,32) dans le groupe Humira et de 0,22 (IC à 95 % : 0,00 à 1,23) dans le groupe MTX.

Humira a aussi été étudié chez 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte, chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et chez plus de 1 500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines était semblable à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et qui a été observé lors des études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 portant sur Humira. Durant la phase comparative des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par Humira ou ayant reçu le placebo.

Durant la phase ouverte d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, 2 décès sont survenus parmi les 382 patients de l'étude totalisant 795,7 années-patients d'exposition. Le taux de mortalité est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM de 0,39 (IC à 95 % : 0,04 à 1,43). Dans l'étude ouverte sur le psoriasis, 5 décès sont survenus parmi les 1 468 patients de l'étude totalisant 4 068,6 années-patients d'exposition.

Humira a également été étudié chez 1 010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines et M06-827, 52 semaines) et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints de colite ulcéreuse. Durant la phase comparative des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par Humira ou ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement d'Humira pour le traitement de la colite ulcéreuse mené chez 1 010 patients adultes totalisant 2 007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus pendant le traitement durant l'étude de prolongation ouverte à long terme (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé durant la phase comparative à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte autres que ceux établis dans le profil d'innocuité d'Humira.

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

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

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

indésirables. Le profil d'innocuité de la préparation d'Humira à 40 mg/0,4 mL est semblable à celui de la préparation à 40 mg/0,8 mL.

Formation d'autoanticorps

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, on a procédé à divers moments dans le temps à des épreuves de détection d'autoanticorps sur les échantillons de sang des patients. À la semaine 24 des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient Humira et chez 8,1 % de ceux qui recevaient le placebo ou le traitement de référence, et dont les titres d'AAN étaient nuls au départ. Des signes cliniques évocateurs d'un syndrome pseudo-lupique *de novo* sont apparus chez 2 des 3 441 patients qui ont reçu Humira. L'état de ces patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a eu de néphrite lupique ou de symptôme visant le SNC. L'effet du traitement de longue durée par Humira sur l'installation de maladies auto-immunes est inconnu.

Immunogénicité

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

Enfants

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

Chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui étaient atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 15,8 % (27/171) des patients recevant Humira. 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 Humira en concomitance avec le MTX. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui étaient âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans ou plus et pesant moins de 15 kg (étude M10-444), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 7 % (1/15) des patients; le patient en question recevait du MTX en concomitance.

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

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

Adultes

À plusieurs reprises au cours du traitement de 6 à 12 mois administré dans le cadre des études DE009, DE011 et DE019, on a effectué la recherche d'anticorps anti-adalimumab. Au moins une fois pendant le traitement, on a décelé de faibles titres d'anticorps anti-adalimumab, neutralisants in vitro, chez environ 5 % (58/1 062) des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient Humira. Chez les sujets qui recevaient simultanément du MTX, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que Humira (1 et 12 % respectivement). Les anticorps peuvent se former plus souvent chez le patient qui reçoit Humira en monothérapie toutes les 2 semaines que chez celui qui le reçoit 1 fois par semaine. Parmi les patients qui recevaient Humira en monothérapie suivant la posologie recommandée de 40 mg toutes les 2 semaines, on a observé une moins grande fréquence de réponse ACR 20 (critères de réponse ACR 20 de l'American College of Rheumatology) chez les patients qui présentaient des anticorps que chez les autres. Le pouvoir immunogène à long terme d'Humira est inconnu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infections

Enfants

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

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

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

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

patients atteints d'uvéïte traités par Humira, alors qu'aucun cas d'infection grave n'a été signalé chez les patients du groupe témoin recevant le placebo.

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

Adultes

Dans le cadre de 23 études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéïte, la fréquence des infections s'élevait respectivement à 147,4 par 100 années-patients chez 5 630 patients traités par Humira et à 142,7 par 100 années-patients chez 3 587 patients recevant le placebo ou le traitement de référence. Il s'agissait principalement de rhinopharyngites, d'infections des voies respiratoires supérieures et de sinusites. La plupart des patients ont continué de recevoir Humira après la résolution de l'infection.

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

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

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

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

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

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

Réactions au point d'injection

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

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

Cancers

Au cours des études cliniques, on a observé un plus grand nombre de cas de cancers chez les patients recevant Humira que chez les patients témoins (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers](#)).

Effets sur le système nerveux

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

Dans la partie comparative de 2 études cliniques à double insu menées sur l'emploi d'Humira chez des patients adultes atteints d'uvéïte, 1 cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été rapporté chez 250 patients

traités par Humira. Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte chez l'adulte comportant l'étude ouverte, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes (c.-à-d. sclérose en plaques et névrite optique) était de 5,4 (2,2 à 11,0) par 1 000 années-patients.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

Psoriasis : nouveaux cas et aggravation

De nouveaux cas de psoriasis, notamment de psoriasis pustuleux et de psoriasis palmoplantaire, et des cas d'aggravation d'un psoriasis déjà existant ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs du TNF, dont Humira. Dans bon nombre de ces cas, les patients prenaient des immunosuppresseurs en concomitance (p. ex., du MTX ou des corticostéroïdes). Certains de ces patients ont dû être hospitalisés. La plupart des patients ont présenté une atténuation de leur psoriasis après avoir cessé de prendre l'inhibiteur du TNF. Le psoriasis est réapparu chez certains patients lorsqu'ils ont reçu un autre inhibiteur du TNF. Il faut envisager d'interrompre le traitement par Humira dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

Élévations des taux d'enzymes hépatiques

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur Humira (40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique pendant une période allant de 4 à 104 semaines, on a observé des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 3,7 % des patients recevant Humira, comparativement à 1,6 % des 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 Humira et les élévations des taux d'enzymes hépatiques n'est pas clair.

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

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur Humira (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 adultes atteints de colite ulcéreuse pendant une période allant de 1 à 52 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,5 % des patients recevant Humira et chez 1,0 % des patients témoins. Le taux d'incidence des élévations du taux d'ALT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale était de 0,5 % chez les patients recevant Humira et de 0,2 % chez les patients témoins.

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

Dans des études cliniques comparatives de phase III portant sur Humira (40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de spondylarthrite ankylosante pendant une période allant de 12 à

24 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant Humira et chez 0,7 % des patients témoins.

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

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

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

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

Traitement concomitant par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Polyarthrite rhumatoïde

Description des sources de données

Les données citées ci-dessous proviennent de l'administration d'Humira chez 3 046 patients, dont plus de 2 000 ont reçu ce produit pendant 6 mois et plus de 1 500 pendant plus de un an (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). On a étudié Humira dans le cadre d'études comportant une comparaison avec un placebo et d'études de suivi de longue durée pouvant atteindre 60 mois dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, dont le traitement antérieur par un ARMM avait échoué. L'âge moyen des participants était de 54 ans, 77 % des patients étaient des femmes, 91 % des patients étaient de race blanche (études DE009, DE011, DE019, DE031). Une autre étude (l'étude DE013) a été menée chez des patients dont la polyarthrite rhumatoïde avait été diagnostiquée récemment et qui n'avaient jamais reçu de MTX. La plupart des patients ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Fréquence relative des effets indésirables

Le **Tableau 6** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients qui ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, et pour toutes les doses d'Humira étudiées, en comparaison avec le placebo ou le MTX (étude DE013). La fréquence des effets indésirables était comparable, qu'Humira ait été administré toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Pendant l'étude DE019, les types et la fréquence des effets 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 de 1 an.

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

Système organique	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 1 247 n (%)	Humira (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)

Système organique	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 1 247 n (%)	Humira (toutes les doses étudiées) N = 1 922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
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)
Symptômes pseudogrippaux	15 (1,2)	21 (1,1)	2 (0,3)	8 (3,1)
Pyrexie	13 (1,0)	20 (1,0)	1 (0,1)	6 (2,3)
Infections et infestations				
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)
Herpès simplex	33 (2,6)	48 (2,5)	6 (0,9)	5 (1,9)
Infection des voies urinaires	31 (2,5)	44 (2,3)	6 (0,9)	7 (2,7)
Bronchite	19 (1,5)	29 (1,5)	8 (1,2)	9 (3,5)
Zona	17 (1,4)	23 (1,2)	8 (1,2)	2 (0,8)
Grippe	16 (1,3)	21 (1,1)	7 (1,0)	5 (1,9)
Pneumonie	17 (1,4)	21 (1,1)	3 (0,4)	1 (0,4)
Épreuves de laboratoire				
Réduction du nombre de lymphocytes	11 (0,9)	38 (2,0)	11 (1,6)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'ALT (SGPT)	27 (2,2)	33 (1,7)	4 (0,6)	9 (3,5)

Système organique	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 1 247 n (%)	Humira (toutes les doses étudiées) N = 1 922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	19 (1,5)	22 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif				
Polyarthrite rhumatoïde	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	75 (6,0)	124 (6,5)	14 (2,0)	14 (5,4)
Étourdissements	23 (1,8)	32 (1,7)	6 (0,9)	3 (1,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleurs pharyngolaryngées	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)
Toux	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	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)
Éruption cutanée prurigineuse	14 (1,1)	22 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)

Définitions : ALT ou SGPT : alanine aminotransférase; q 2 sem. = toutes les 2 semaines

Rhumatisme psoriasique

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

Tableau 7 – Nombre et pourcentage de sujets ($\geq 1\%$) 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 ouverte des études sur le rhumatisme psoriasique (études M02-518, M02-570 et M02-537)

Système organique	Étude à double insu		Étude ouverte
	Placebo N = 211 n (%)	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 202 n (%)	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 382 n (%)
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)
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)
Épreuves de laboratoire			
Résultats anormaux au épreuves 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)	-

Spondylarthrite ankylosante

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

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

Système organique	Humira 40 mg, s.c., q 2 sem. N = 246 n (%)	Placebo N = 151 n (%)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
Fatigue	5 (2,0)	3 (2,0)
Érythème au point d'injection	5 (2,0)	1 (0,7)
Irritation au point d'injection	4 (1,6)	2 (1,3)
Douleur au point d'injection	6 (2,4)	3 (2,0)
Réaction au point d'injection	8 (3,3)	1 (0,7)
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)
Éruption cutanée	4 (1,6)	1 (0,7)
Urticaire	3 (1,2)	0 (0,0)

Maladie de Crohn

L'emploi d'Humira a été évalué chez plus de 1 500 patients atteints de la maladie de Crohn, dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu Humira s'est

révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris le profil d'innocuité chez les patients de l'étude M05-769 comparative avec placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre des études ouvertes à long terme où Humira a été administré pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. Le profil d'innocuité d'Humira dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

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

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

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

Système organique	Humira 160 mg/80 mg N = 235 n (%)	Humira 80 mg/40 mg N = 75 n (%)	Placebo N = 240 n (%)
Douleur	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Pyrexie	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
Infections et infestations			
Infection à staphylocoque	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Épreuves de laboratoire			
Anticorps anti-ADN double brin	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de globules blancs	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif			
Arthralgie	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Dorsalgies	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Douleurs dans les extrémités	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Céphalées	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)
Syndrome des jambes sans repos	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du système reproducteur et affections mammaires			
Prurit génital chez la femme	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Eczéma	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Érythème	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (0,4)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Onychorrhexis	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Prurit	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)
Éruption cutanée	2 (0,9)	2 (2,7)	1 (0,4)
Éruption cutanée maculopapuleuse	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Éruption cutanée prurigineuse	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)

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

Système organique	Humira s.c., 40 mg q 2 sem. et 40 mg q 1 sem. N = 554 n (%)	Placebo N = 279 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	7 (1,3)	4 (1,4)
Maladie de Crohn	9 (1,6)	9 (3,2)
Diarrhée	7 (1,3)	1 (0,4)
Nausées	9 (1,6)	5 (1,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'injection		
Fatigue	10 (1,8)	1 (0,4)
Ecchymose au point d'injection	6 (1,1)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	10 (1,8)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	18 (3,2)	2 (0,7)
Douleur au point d'injection	8 (1,4)	2 (0,7)
Réaction au point d'injection	26 (4,7)	1 (0,4)
Pyrexie	7 (1,3)	5 (1,8)
Infections et infestations		
Herpès simplex	6 (1,1)	4 (1,4)
Rhinopharyngite	8 (1,4)	2 (0,7)
Rhinite	7 (1,3)	1 (0,4)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie	9 (1,6)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (3,4)	6 (2,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	11 (2,0)	5 (1,8)

Définition : q 1 sem. = toutes les semaines

Colite ulcéreuse

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

Le **Tableau 11** et le

Tableau 12 résumant les effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des patients adultes atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu Humira durant les périodes de traitement d’induction et de traitement d’entretien, respectivement.

Tableau 11 – Nombre et pourcentage de sujets (≥ 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 chez l’adulte (études M06-826 et M06-827)

Système organique	Humira 160 mg/80 mg N = 480 n (%)	Humira 80 mg/40 mg N = 130 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	17 (3,5)	7 (5,4)	27 (5,6)
Douleurs abdominales	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,4)
Colite ulcéreuse	7 (1,5)	2 (1,5)	8 (1,7)
Nausées	6 (1,3)	1 (0,8)	7 (1,4)
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 pseudogrippaux	1 (0,2)	1 (0,8)	5 (1,0)
Érythème au point d’injection	8 (1,7)	1 (0,8)	2 (0,4)
Hématome au point d’injection	2 (0,4)	2 (1,5)	0 (0,0)
Douleur au point d’injection	11 (2,3)	2 (1,5)	11 (2,3)
Prurit au point d’injection	6 (1,3)	1 (0,8)	1 (0,2)
Réaction au point d’injection	5 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,4)
Pyrexie	3 (0,6)	1 (0,8)	7 (1,4)
Infections et infestations	19 (4,0)	7 (5,4)	24 (5,0)
Herpès simplex	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	5 (1,0)	1 (0,8)	4 (0,8)
Herpès buccal	2 (0,4)	2 (1,5)	2 (0,4)
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)
Éruption cutanée	2 (0,4)	2 (3,1)	1 (0,2)

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

Système organique	Humira 160/80 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 pseudogrippaux	3 (0,6)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	15 (3,1)	3 (0,6)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	12 (2,5)
Prurit au point d'injection	9 (1,9)	2 (0,4)
Réaction au point d'injection	11 (2,3)	2 (0,4)
Enflure au point d'injection	5 (1,0)	0 (0,0)
Malaise	5 (1,0)	2 (0,4)
Œdème périphérique	5 (1,0)	1 (0,2)
Pyrexie	3 (0,6)	9 (1,9)
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 supérieures	5 (1,0)	7 (1,4)
Troubles musculosquelettiques et atteintes 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)
Éruption cutanée	7 (1,5)	5 (1,0)

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

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

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

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

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

Hidradénite suppurée

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

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

Tableau 13 – Nombre et pourcentage de sujets ($\geq 1\%$) 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'hydradénite suppurée (études M10-467, M11-313 et M11-810)

Système organique	Humira 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Humira 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
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)
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)

Système organique	Humira 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Humira 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
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 atteintes du tissu conjonctif			
Arthralgie	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleurs 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 d'Humira a été évalué chez 1 696 patients atteints de psoriasis dans le cadre d'études comparatives avec placebo et d'études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de psoriasis qui ont reçu Humira s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité d'Humira dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent avec le profil d'innocuité d'Humira observé dans d'autres études sur le psoriasis. Le **Tableau 14** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de psoriasis qui ont reçu une dose initiale d'Humira de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo et au MTX.

Tableau 14 – Nombre et pourcentage de sujets ($\geq 1\%$) 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)

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

Définitions : MTX = méthotrexate

Uvéite

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

Tableau 15 – Nombre et pourcentage de sujets (≥ 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'uvéite chez l'adulte (études M10-877 et M10-880)

Système organique	Humira 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (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 de l'oreille et du labyrinthe	2 (0,8)	4 (1,6)
Acouphène	1 (0,4)	3 (1,2)
Troubles endocriniens	5 (2,0)	4 (1,6)
Trouble cushingoïde	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)
Uvéite	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)

Système organique	Humira 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (s.c.) N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
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 des voies urinaires	7 (2,8)	5 (2,0)
Épreuves de laboratoire	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
Augmentation de la pression intra-oculaire	5 (2,0)	3 (1,2)
Augmentation du poids	5 (2,0)	2 (0,8)
Augmentation du nombre de globules blancs	3 (1,2)	1 (0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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 atteintes du tissu conjonctif	39 (15,6)	30 (12,0)
Arthralgie	14 (5,6)	12 (4,8)
Dorsalgies	3 (1,2)	1 (0,4)
Enflure des articulations	2 (0,8)	3 (1,2)
Spasmes musculaires	5 (2,0)	2 (0,8)
Raideurs musculosquelettiques	3 (1,2)	2 (0,8)
Myalgie	4 (1,6)	3 (1,2)
Douleurs dans les 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)

Système organique	Humira 80 mg x 1, puis 40 mg q 2 sem. (s.c.) N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
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)

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets indésirables du médicament les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patients adultes recevant Humira 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 sérieux le plus fréquent signalé chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par Humira que chez ceux recevant le placebo, était la pneumonie ($n = 2$ patients). Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéite comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, l'effet indésirable sérieux 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 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par Humira que chez ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée ($n = 2$ patients) et la pneumonie ($n = 2$ patients). Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéite comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés

étaient l'hypertension (n = 5 patients), la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la réduction de l'acuité visuelle et la perte de vision grave (n = 4 patients dans chaque cas).

Autres effets indésirables fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables (incidence $\geq 1\%$) du médicament observés durant les études cliniques pour les différentes indications comprenaient les suivants :

Troubles oculaires : conjonctivite, déficience visuelle

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, insuffisance rénale

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 12.1 (en anglais)	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
Tout effet secondaire 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 de l'oreille et du labyrinthe	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 pseudogrippaux	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Érythème au point d'injection	1 (2,7)	2 (5,3)	0	1 (3,3)	1 (1,5)	3 (4,4)
Hématome au point d'injection	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Hypersensibilité au point d'injection	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Douleur au point d'injection	7 (18,9)	7 (18,4)	3 (10,7)	9 (30,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Prurit au point d'injection	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Réaction au point d'injection	1 (2,7)	7 (18,4)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	10 (14,7)

	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 12.1 (en anglais)	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
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)
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 labial	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Paronychie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Pharyngoamygdalite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Rhinite	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Sinusite	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection de la peau à staphylocoque	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (5,4)	3 (7,9)	0	2 (6,7)	2 (3,1)	5 (7,4)
Infection des voies urinaires	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)

HUMIRA (adalimumab injectable)

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 12.1 (en anglais)	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
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) ^a	0 ^a	1 (3,6) ^a	0 ^a	2 (3,1) ^a	0 ^a
Excoriation ^b	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
Épreuves de laboratoire	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 du métabolisme et de la nutrition	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Résultats anormaux - enzymes	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Troubles musculosquelettiques et atteintes 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

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 12.1 (en anglais)	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
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) ^a	1 (2,6) ^a	0	1 (3,3) ^a	1 (1,5) ^a	2 (2,9) ^a
Acné	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Dermatite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Éruption cutanée ^b	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)

- a. 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.
- b. 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 Humira que chez ceux recevant le placebo dans le cadre de l'étude.

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

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

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

Dans cette étude, 10 % des patients recevant Humira et qui ne présentaient pas d'anticorps anti-ADN double brin au départ présentaient de tels anticorps après 48 semaines de traitement (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables, Immunogénicité, Enfants](#)).

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

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

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

Le **Tableau 17** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants ayant reçu Humira pour le traitement de la maladie de Crohn (étude M06-806).

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

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

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Cellulite pharyngée	0	1 (2,0)
Folliculite	1 (1,9)	0
Infection fongique	0	1 (2,0)
Histoplasmosse disséminée	1 (1,9)	0
Rhinopharyngite	1 (1,9)	1 (2,0)
Candidose buccale	1 (1,9)	0
Otite externe	0	1 (2,0)
Otite moyenne	0	1 (2,0)
Coqueluche	0	1 (2,0)
Pharyngite	1 (1,9)	0
Pharyngite à streptocoque	0	3 (6,0)
Infection à staphylocoque	0	1 (2,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	0	2 (4,0)
Infection des voies urinaires	1 (1,9)	0
Pharyngite virale	0	1 (2,0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (3,8)	2 (4,0)
Infection mycotique vulvo-vaginale	1 (1,9)	1 (2,0)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (1,9)	0
Contusion	1 (1,9)	0
Épreuves de laboratoire	4 (7,7)	3 (6,0)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	1 (1,9)	2 (4,0)
Présence d'anticorps antinucléaires	1 (1,9)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	1 (1,9)	0
Augmentation du taux des enzymes hépatiques	1 (1,9)	0
Diminution du nombre de globules blancs	0	1 (2,0)

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	1 (2,0)
Hypertriglycémie	0	1 (2,0)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	3 (5,8)	1 (2,0)
Arthralgie	1 (1,9)	0
Arthrite	1 (1,9)	0
Spasmes musculaires	0	1 (2,0)
Scoliose	1 (1,9)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)	2 (3,8)	1 (2,0)
Papillome cutané	2 (3,8)	1 (2,0)
Troubles du système nerveux	2 (3,8)	4 (8,0)
Céphalées	2 (3,8)	1 (2,0)
Hypoesthésie	0	1 (2,0)
Paresthésie	1 (1,9)	1 (2,0)
Syndrome des jambes sans repos	0	1 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	5 (9,6)	2 (4,0)
Asthme	1 (1,9)	0
Toux	4 (7,7)	1 (2,0)
Dyspnée	1 (1,9)	0
Douleur oropharyngée	3 (5,8)	1 (2,0)
Rhinorrhée	0	1 (2,0)
Congestion des sinus	1 (1,9)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	8 (15,4)	2 (4,0)
Acné	1 (1,9)	0
Alopécie	1 (1,9)	0
Sécheresse cutanée	1 (1,9)	0
Érythème	1 (1,9)	0
Ongle incarné	1 (1,9)	0
Leucoplasie	1 (1,9)	0
Réaction allergique de photosensibilité	1 (1,9)	0

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Changements pigmentaires post-inflammatoires	1 (1,9)	0
Psoriasis	1 (1,9)	0
Éruption cutanée	1 (1,9)	1 (2,0)
Éruption cutanée érythémateuse	2 (3,8)	0
Éruption cutanée papuleuse	1 (1,9)	0
Fissures cutanées	1 (1,9)	0
Réaction cutanée	0	1 (2,0)
Urticaire	1 (1,9)	0

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

Au total, 56 % (29/52) des patients ayant reçu la dose élevée et 52 % (26/50) de ceux ayant reçu la dose faible ont présenté une infection (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections](#)). Dans l'ensemble, des effets indésirables ont été observés chez 96 % (50/52) des patients ayant reçu la dose élevée et chez 86 % (43/50) de ceux ayant reçu la dose faible.

Hidradénite suppurée

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

Uvéite chez l'enfant

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

Tableau 18 – Nombre et pourcentage de sujets (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude SYCAMORE sur l'uvéïte chez l'enfant

Système organique	Humira 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)
Exacerbation touchant la chambre antérieure	0	1 (3,3)
Sécheresse oculaire	1 (1,7)	0
Inflammation oculaire	1 (1,7)	0
Douleur oculaire	1 (1,7)	0
Uvéïte	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)
Gêne thoracique	1 (1,7)	0
Fatigue	0	1 (3,3)
Symptômes pseudogrippaux	1 (1,7)	0
Érythème au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Masse au point d'injection	2 (3,3)	0
Douleur au point d'injection	5 (8,3)	2 (6,7)
Prurit au point d'injection	3 (5,0)	0
Réaction au point d'injection	6 (10,0)	0
Enflure au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Vésicule au point d'injection	1 (1,7)	0
Malaise	1 (1,7)	0
Pyrexie	8 (13,3)	1 (3,3)
Enflure	1 (1,7)	0

Système organique	Humira 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)
Morsures ou piqûres infectées	1 (1,7)	0
Infection	1 (1,7)	0
Infection localisée	0	1 (3,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	8 (13,3)	2 (6,7)
Molluscum contagiosum	2 (3,3)	0
Rhinopharyngite	6 (10,0)	2 (6,7)
Herpès buccal	2 (3,3)	1 (3,3)
Paronychie	2 (3,3)	1 (3,3)
Pharyngite	2 (3,3)	0
Pneumonie	1 (1,7)	0
Rhinite	1 (1,7)	0
Scarlatine	1 (1,7)	0
Infection cutanée	2 (3,3)	0
Infection à staphylocoque	1 (1,7)	0
Infection à streptocoque	1 (1,7)	0
Amygdalite	10 (16,7)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (5,0)	1 (3,3)
Urétrite	0	1 (3,3)
Infection des voies urinaires	6 (10,0)	2 (6,7)
Varicelle	1 (1,7)	0
Infection virale	8 (13,3)	1 (3,3)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (1,7)	0
Contusion	1 (1,7)	0

Système organique	Humira N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Épreuves de laboratoire	6 (10,0)	1 (3,3)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	3 (5,0)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	2 (3,3)	0
Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline	1 (1,7)	0
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	1 (1,7)	0
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (3,3)
Résultats anormaux - vitesse de sédimentation globulaire	1 (1,7)	0
Résultat positif au test de dépistage des rubulavirus	1 (1,7)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (5,0)	0
Diminution de l'appétit	2 (3,3)	0
Déshydratation	1 (1,7)	0
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	5 (8,3)	1 (3,3)
Arthralgie	3 (5,0)	1 (3,3)
Arthrite	1 (1,7)	0
Raideurs articulaires	1 (1,7)	0
Douleurs dans les 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 du système reproducteur et affections mammaires	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

Système organique	Humira N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Douleur oropharyngée	8 (13,3)	0
Toux productive	1 (1,7)	0
Ronflement	1 (1,7)	0
Hypertrophie amygdalienne	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 le cadre de l'étude SYCAMORE, Humira a été étudié chez 90 enfants (répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir Humira ou un placebo) atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive. Dans l'ensemble, des effets indésirables graves ont été observés chez 22 % des patients traités par Humira en association avec le MTX, dont les suivants : varicelle, infection à streptocoque, infection virale, diarrhée, syncope, scarlatine, cellulite, morsures ou piqûres infectées, infection des voies respiratoires inférieures, cataracte, examen des testicules, prophylaxie antivirale, intoxication alimentaire et hypertrophie amygdalienne. Des infections graves ont été observées chez 13 % des patients recevant Humira. Les effets indésirables graves ont été plus fréquents chez les enfants âgés de 4 ans ou moins.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

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

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

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 22.0 (en anglais)	Humira Phase d'induction N = 93 n (%)	Humira Phase d'entretien N = 63 n (%)
Tout effet indésirable ayant au moins un lien possible	12 (12,9)	18 (28,6)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	0	1 (1,6)
Anémie	0	1 (1,6)
Troubles cardiaques	1 (1,1)	0
Péricardite	1 (1,1)	0

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 22.0 (en anglais)	Humira Phase d'induction N = 93 n (%)	Humira Phase d'entretien N = 63 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	4 (4,3)	5 (7,9)
Ulcère aphteux	0	1 (1,6)
Colite ulcéreuse	1 (1,1)	3 (4,8)
Entérite	0	1 (1,6)
Selles fréquentes	1 (1,1)	0
Hématochézie	1 (1,1)	0
Nausées	1 (1,1)	0
Pancréatite	1 (1,1)	0
Vomissements	1 (1,1)	0
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	3 (3,2)	6 (9,5)
Fatigue	0	2 (3,2)
Érythème au point d'injection	0	1 (1,6)
Inflammation au point d'injection	0	1 (1,6)
Œdème au point d'injection	0	1 (1,6)
Douleur au point d'injection	1 (1,1)	1 (1,6)
Prurit au point d'injection	0	1 (1,6)
Urticaire au point d'injection	1 (1,1)	1 (1,6)
Malaise	0	1 (1,6)
Pyrexie	1 (1,1)	0
Troubles hépatobiliaires	1 (1,1)	0
Hyperbilirubinémie	1 (1,1)	0
Infections et infestations	1 (1,1)	1 (1,6)
Méningite aseptique	0	1 (1,6)
Infection mycotique vulvo-vaginale	1 (1,1)	0
Épreuves de laboratoire	1 (1,1)	3 (4,8)
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	0	1 (1,6)
Augmentation du taux de protéine C réactive	1 (1,1)	1 (1,6)
Augmentation du nombre d'éosinophiles	0	1 (1,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	0	1 (1,6)
Perte de poids	1 (1,1)	0
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	1 (1,1)	1 (1,6)
Arthralgie	0	1 (1,6)
Douleurs dans les extrémités	1 (1,1)	0

Système organique Terminologie privilégiée MedDRA 22.0 (en anglais)	Humira Phase d'induction N = 93 n (%)	Humira Phase d'entretien N = 63 n (%)
Troubles du système nerveux	4 (4,3)	3 (4,8)
Céphalées	3 (3,2)	2 (3,2)
Hypoesthésie	0	1 (1,6)
Perte de conscience	1 (1,1)	0
Migraine	1 (1,1)	0
Paresthésie	1 (1,1)	1 (1,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0	4 (6,3)
Dermatite	0	1 (1,6)
Érythème	0	1 (1,6)
Éruption cutanée	0	2 (3,2)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopénie;
Troubles cardiaques :	arythmie supraventriculaire, arrêt cardiaque, douleurs thoraciques, palpitations;
Troubles oculaires :	blépharite, diplopie, enflure des yeux;
Troubles gastro-intestinaux :	douleurs abdominales, fistule anale, maladie de Crohn, selles fréquentes, hématochézie, hémorragie hémorroïdale, pancréatite, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle;
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	mort, douleurs thoraciques non cardiaques, pyrexie;
Troubles hépatobiliaires :	nécrose hépatique;
Troubles du système immunitaire :	hypersensibilité;

Infections et infestations :	abcès, abcès sur un membre, arthrite bactérienne, bronchite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection liée au dispositif d'administration, diverticulite, érysipèle, état septique à <i>Escherichia</i> , gastroentérite, herpès génital, infection herpétique, zona, histoplasmosse, ulcère cutané infecté, infection, pneumonie lobaire, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, infection à une bactérie du complexe <i>Mycobacterium avium</i> , fasciite nécrosante, abcès périanal, pharyngite, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, état septique, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, infection virale, infection de plaies;
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales :	complication de plaie postopératoire;
Épreuves de laboratoire :	anticorps anti-ADN double brin, augmentation du taux des enzymes hépatiques;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hyperglycémie ¹ ;
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	arthrite, arthropathie, dorsalgies, faiblesse musculaire, douleurs thoraciques musculosquelettiques, ostéite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé;
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :	carcinome basocellulaire, Lymphome B, cancer du sein, mélanome malin in situ, métastases au foie, cancer de l'ovaire, carcinome malpighien, séminome testiculaire (pur);
Troubles du système nerveux :	clonus, hyperréflexivité, hydrocéphalie, encéphalopathie hypertensive, tremblement intentionnel, sclérose en plaques, paresthésie, tremblements, neuropathie;
Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux :	avortement spontané;
Troubles psychiatriques :	état confusionnel;
Troubles rénaux et urinaires :	nycturie;
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires :	dysplasie du col de l'utérus, hyperplasie de l'endomètre;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	bronchospasme, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, pneumonite, insuffisance respiratoire;
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	psoriasis, psoriasis pustuleux, éruption cutanée;

Troubles chirurgicaux et arthrodèse;
médicaux :

Troubles vasculaires : collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde.

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

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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.

Adultes

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

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

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

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

Enfants

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

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'Humira :

Troubles cardiaques :	infarctus du myocarde;
Troubles gastro-intestinaux :	diverticulite, perforation de l'intestin, pancréatite;
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	pyrexie;
Troubles hématologiques :	thrombocytopénie ¹ ;
Troubles hépatobiliaires	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune;
Réactions d'hypersensibilité :	anaphylaxie ¹ , œdème de Quincke (angio-œdème) et œdème angioneurotique;
Troubles du système immunitaire :	sarcoïdose;
Infections :	infections chez les enfants exposés in utero, légionellose, listériose, réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ¹ ;
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	syndrome pseudo-lupique ^{1,2} ;

Néoplasie :	lymphome T hépatosplénique ¹ , leucémie ¹ , tumeur de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané);
Troubles du système nerveux :	accident vasculaire cérébral, troubles démyélinisants (p. ex., syndrome de Guillain-Barré, névrite optique);
Réactions cutanées :	alopécie, vasculite cutanée, érythème polymorphe, réaction cutanée lichénoïde ³ , apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire) ² , syndrome de Stevens-Johnson;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle, dont la fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire;
Troubles vasculaires :	thrombose veineuse profonde, vasculite généralisée.

1. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
2. Voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#).
3. Survenant chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, dont Humira.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 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 Humira. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à la polyarthrite rhumatoïde, pourrait prédisposer aux infections. Des cas de tuberculose et d'infections envahissantes imputables à un champignon opportuniste ont été observés chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont Humira.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les analyses pharmacocinétiques de population faites à partir de données provenant de plus de 1 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration concomitante de MTX et d'adalimumab a eu un effet intrinsèque sur la clairance apparente (Cl/F) de l'adalimumab (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Comme prévu, la clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter avec le poids corporel et en présence d'anticorps anti-adalimumab.

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

On a étudié l'emploi d'Humira chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient simultanément du MTX (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie d'Humira ou du MTX.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 20 – 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 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 ces médicaments utilisés seuls. Par conséquent, l'emploi concomitant de l'anakinra avec d'autres inhibiteurs du TNF, dont Humira, peut également entraîner des toxicités semblables (voir 7 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, influe sur l'expression des enzymes du CYP450. Par conséquent, lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par Humira 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	Après l'administration d'Humira à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable par le MTX, on n'a observé aucun changement statistiquement significatif des concentrations plasmatiques de MTX. En revanche, la prise de doses uniques et multiples de MTX s'est traduite par une réduction respective de 29 et 44 % de la clairance apparente de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).
Autres	Les interactions entre Humira et d'autres médicaments que le MTX n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études de pharmacocinétique systématiques. On n'a observé aucun signe laissant croire à un problème d'innocuité lors des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde où l'on a administré Humira en concomitance avec des ARMM courants (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et les sels d'or par voie parentérale), des glucocorticoïdes, des salicylés, des AINS ou des analgésiques. Il n'existe aucune donnée sur d'autres ARMM, et les patients ayant déjà été traités par des alkylants (comme le cyclophosphamide) ont été exclus des études.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Humira est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. On a créé cette immunoglobuline par technologie d'expression des phages (« phage display »), qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1, conférant ainsi la spécificité pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain, ainsi que des séquences humaines pour les chaînes lourdes et les chaînes légères kappa de l'IgG1. L'adalimumab a une grande affinité pour le facteur de nécrose tumorale soluble (TNF alpha) auquel il se lie spécifiquement, mais pas pour la lymphotoxine (TNF bêta). L'adalimumab est produit par technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères. Il est formé de 1 330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF alpha et l'empêche d'interagir avec les récepteurs p55 et p75 du TNF ancrés à la surface des cellules. Mis en présence du complément in vitro, l'adalimumab provoque également la lyse des cellules qui expriment le TNF à leur surface. L'adalimumab ne se lie pas à la lymphotoxine (TNF bêta) et ne la désactive pas non plus. Le TNF est une cytokine naturelle qui participe aux réactions inflammatoires et immunitaires normales. On trouve des taux élevés de TNF dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris chez les patients atteints d'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 élevé dans les lésions causées par l'hidradénite suppurée.

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

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration d'Humira 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'Humira.

La relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité mesurée au moyen de la réponse ACR 20 semble obéir à l'équation de l'effet maximum (E_{max}) de Hill, comme l'illustre la **Figure 1**.

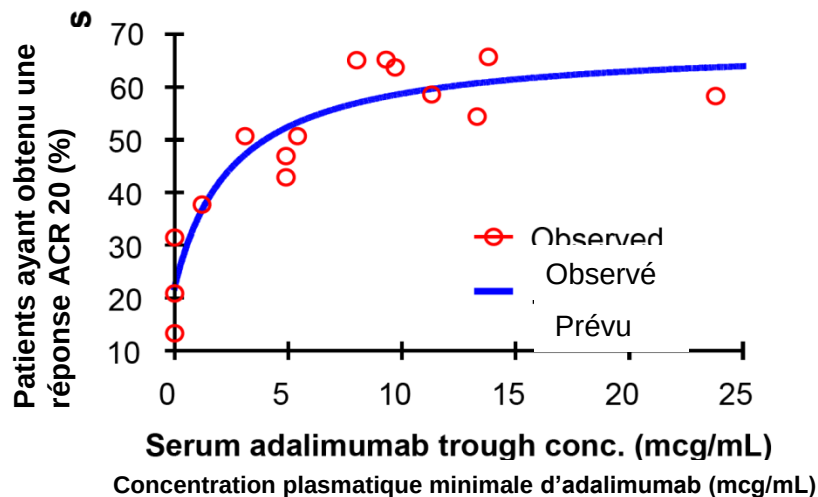


Figure 1 – Relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité, mesurée au moyen de la réponse ACR 20

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 de phase III.

10.3 Pharmacocinétique

Enfants

À la suite de l'administration de 24 mg/m² (jusqu'à un maximum de 40 mg) d'Humira par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à des enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées de la semaine 20 à la semaine 48) étaient de 5,5 ± 5,6 mcg/mL (102 % du coefficient de variation) chez les patients ayant reçu Humira en monothérapie et de 10,9 ± 5,2 mcg/mL (47,7 % du coefficient de variation) chez ceux ayant reçu Humira en association avec le MTX. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans ou plus et pesant moins de 15 kg qui recevaient 24 mg/m² d'Humira, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre étaient de 6,0 ± 6,1 mcg/mL (101 % du coefficient de variation) chez les patients qui avaient reçu Humira en monothérapie et de 7,9 ± 5,6 mcg/mL (71,2 % du coefficient de variation) chez ceux qui avaient reçu Humira en association avec le MTX.

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

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

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

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

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

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

Adultes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Absorption

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg d'Humira 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 à 131 ± 56 h. La biodisponibilité absolue de l'adalimumab évaluée à partir des résultats de 3 études comportant l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg s'élève en moyenne à 64 %. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

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

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

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

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

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

Personnes âgées

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

Sexe

D'après les analyses pharmacocinétiques de population menées 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.

Origine ethnique

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 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

États morbides

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder Humira au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration. **CRAINT LE GEL.** Protéger de la lumière. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

Le patient a la possibilité de conserver le stylo ou la seringue préremplie Humira à une température maximale de 25 °C (77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 14 jours. Il faut jeter le stylo ou la seringue préremplie Humira qui a été conservé à une température maximale de 25 °C (77 °F) s'il n'a pas été utilisé à l'intérieur de cette période de 14 jours.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout médicament non utilisé et tout déchet doivent être éliminés conformément aux exigences locales en vigueur.

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

Le patient doit consulter un professionnel de la santé (comme un médecin, une infirmière ou un pharmacien) pour obtenir des instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées (y compris le stylo). Il doit observer toute loi provinciale ou locale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues. Il ne faut JAMAIS mettre l'aiguille ou la seringue usagée (y compris le stylo) dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.

- Il faut jeter les aiguilles et seringues usagées (y compris le stylo) dans un contenant conçu spécialement à cet effet (appelé contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « *seringues usagées* ». 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 environ, 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'Humira) peuvent être jetés à la poubelle. Le plateau ainsi que son couvercle peuvent être recyclés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : adalimumab

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 : Masse moléculaire totale apparente de 148 kilodaltons (kDa), établie par spectrométrie de masse sur appareil Q-TOF et électrophorèse sur gel SDS.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'adalimumab est un anticorps IgG composé de 2 chaînes légères kappa ayant chacune une masse moléculaire d'environ 23 kDa et de 2 chaînes lourdes IgG1 ayant chacune une masse moléculaire d'environ 51 kDa. La masse moléculaire totale apparente de l'adalimumab, établie par spectrométrie de masse sur appareil Q-TOF et électrophorèse sur gel SDS, s'élève à 148 kDa.

Humira est offert sous forme de solution stérile sans agent de conservation, pour administration sous-cutanée. La solution d'adalimumab est limpide et incolore, et a un pH de 5,2.

Caractéristiques du produit :

Humira (adalimumab injectable) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 ayant une affinité spécifique pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain. Le recours à la technologie d'expression des phages (« phage display ») a permis d'obtenir cet anticorps dont les chaînes légères et lourdes sont constituées de régions variables humanisées et de régions constantes IgG1:_{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 constitué de 1 330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kDa.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

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

Le **Tableau 21** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive.

Tableau 21 – Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
DE009 (PR I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Humira, 20, 40 ou 80 mg q 2 sem.	200	54,8 ± 11,9	75,5
		Placebo	60	55,2 ± 10,9	83,3
		Sous-cutanée 24 semaines			
DE011 (PR II)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Humira, 20 ou 40 mg q 1 sem. ou q 2 sem.	434	53,0 ± 12,3	77,4
		Placebo	110	53,5 ± 13,2	77,3
		Sous-cutanée 26 semaines			
DE019 (PR III)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Humira, 20 mg q 1 sem. ou 40 mg q 2 sem.	419	56,2 ± 12,1	75,9
		Placebo	200	55,6 ± 12,0	73,0
		Sous-cutanée 52 semaines			

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
	Phase de prolongation ouverte	Humira, 40 mg q 2 sem. pendant un maximum de 10 ans	457	55,7 ± 12,02	74,7
DE031 (PR IV)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire	Humira, 40 mg q 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	315 315	55,2 ± 12,7 55,7 ± 12,4	80,0 79,7
DE009, DE011, DE019, DE031 réunies	Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire	Humira Placebo	1 368 685	54,7 ± 12,3 55,3 ± 12,3	77,3 77,7
DE013 (PR V)	Comparative avec traitement de référence, multicentrique, à double insu et avec groupe parallèle, de phase III	Humira, 40 mg q 2 sem.	274	52,1 ± 13,5	77,4
		Humira 40 mg q 2 sem. + MTX q 1 sem.	268	51,9 ± 14,0	72,0
		MTX q 1 sem.	257	52,0 ± 13,1	73,9
		Sous-cutanée et orale 104 semaines			

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

décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

Description des études cliniques

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

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

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

L'étude DE019 a été menée chez 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le MTX. Les patients ont reçu un placebo 1 fois par semaine, 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines en alternance avec un placebo ou encore 20 mg d'Humira 1 fois par semaine, pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. L'inhibition de l'évolution de la maladie (confirmée par radiographie) après 52 semaines de traitement s'est ajoutée aux principaux paramètres d'évaluation de cette étude. Après 52 semaines de traitement, 457 patients ont participé à une phase de prolongation ouverte comportant l'administration de 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines pour un maximum de 10 ans. Au total, 202 patients ont participé à cette étude pendant 10 ans. L'efficacité démontrée au bout de 5 ans (atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, amélioration des capacités physiques fonctionnelles, inhibition des lésions articulaires structurelles et taux de réponse clinique dont la rémission) s'est maintenue pendant 10 ans avec la poursuite du traitement par Humira chez ces patients. Pour connaître les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces patients, voir [14.1 Études cliniques par indication, Adultes, Résultats des études, Réponse clinique, Études DE009, DE011 et DE019; Évaluation radiographique de la réponse](#); et [Réponses relatives à la qualité de la vie et aux capacités physiques fonctionnelles](#). Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#).

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

L'étude DE013 a été menée chez 799 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce modérément à fortement évolutive, âgés de 18 ans ou plus et qui n'avaient jamais reçu de MTX. Elle a servi à comparer l'efficacité d'Humira en association avec le MTX à celle du MTX seul

pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie et freiner l'évolution des lésions articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du MTX, soit Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en monothérapie ou encore du MTX seul toutes les semaines, pendant 104 semaines.

Résultats des études

Réponse clinique

Études DE009, DE011 et DE019

Le pourcentage de patients traités par Humira chez qui on a observé une réponse ACR 20, 50 ou 70 était uniforme dans les 3 études. Les résultats de ces 3 études sont résumés au **Tableau 22**.

Tableau 22 – Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)

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

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

b. $p < 0,01$ pour Humira, comparativement au placebo

Définition : 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 23**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration au niveau de 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 par Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme une réponse ACR 70 qui s'est maintenue pendant une période de 6 mois. Les taux de réponse ACR sont demeurés semblables pendant une période allant jusqu'à 5 ans chez les patients qui ont continué à recevoir Humira dans le cadre du volet de prolongation ouverte de l'étude DE019.

Tableau 23 – Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études DE011 et DE019

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

a. Échelle visuelle analogique; 0 = meilleurs résultats; 10 = pire résultats

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

c. $p < 0,001$ pour Humira, comparativement au placebo, fondée sur la variation moyenne des valeurs de départ

Définition : 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 les études DE009 et DE011, les courbes de réponse ACR 20 en fonction du temps écoulé étaient comparables.

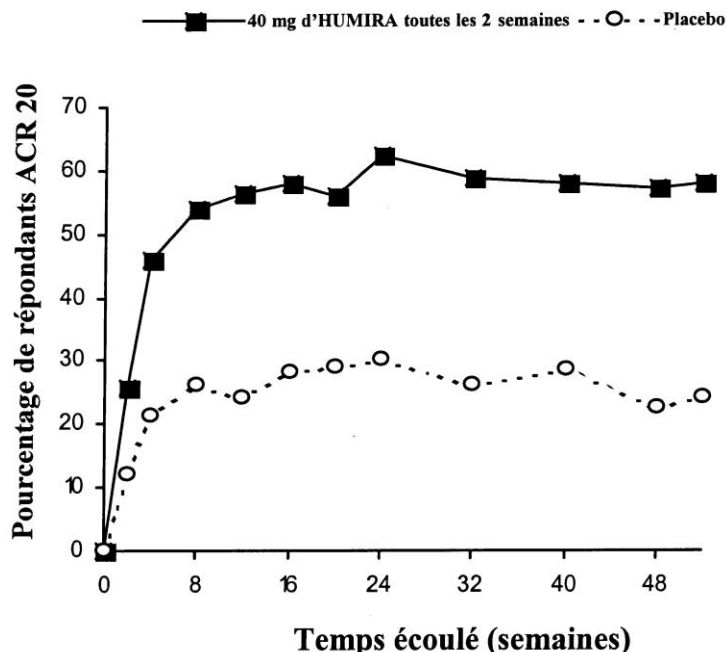


Figure 2 – Étude DE019 : Courbe de réponse ACR 20 sur 52 semaines

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

Étude DE031

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

Dans les 4 études, les patients traités par Humira ont satisfait aux critères de réponse ACR 20, 50 et 70 plus rapidement et plus souvent que les patients ayant reçu le placebo. Durant l'étude DE009, on a observé une différence statistiquement significative entre les patients traités par Humira et ceux ayant reçu le placebo (26,0 et 5,0 % respectivement) quant à l'obtention de la réponse ACR 20 dès la semaine 1 (1^{re} 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 (1^{re} évaluation prévue) entre patients traités par Humira (36,4, 29,1 et 33,7 %, respectivement) et les patients ayant reçu le placebo (7,3, 13,0 et 8,6 %, respectivement). De même, le temps écoulé avant l'obtention des réponses ACR 50 et 70 se comparait 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 par Humira et le MTX a permis d'obtenir des réponses ACR plus rapides 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 obtenues dans l'étude DE013 sont présentées au **Tableau 24**.

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

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

Tableau 24 – Réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 (tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire)

Réponse		MTX ^a N = 257 (%)	Humira ^b N = 274 (%)	Humira + 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

- $p < 0,05$ pour l'association Humira + MTX, comparativement au MTX seul pour l'ACR 20
 $p < 0,001$ pour l'association Humira + MTX, comparativement au MTX seul pour les ACR 50 et 70 et la réponse clinique importante
- $p < 0,001$ pour l'association Humira + MTX, comparativement à Humira seul
- La réponse clinique importante est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 maintenue pendant une période de 6 mois consécutifs.

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

Les scores DAS28 pour l'étude DE013 sont présentés au **Tableau 25**.

Tableau 25 – Variation par rapport aux valeurs de départ du score 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	Humira N = 274	Humira + MTX N = 268
Semaine 52	n	184	185	206
	Valeur 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 (score DAS28 < 2,6) à la semaine 52	20,6 % ^a	23,4 % ^b	42,9 %
Semaine 104	n	161	158	191
	Valeur 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 (score DAS28 < 2,6) à la semaine 104	24,9 %	25,2 %	49,3 %

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

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

Définition : 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 par Humira étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 11 ans en moyenne, on a évalué les lésions articulaires structurales par radiographie et la variation, après 12 mois de traitement (comparativement aux valeurs de départ), de la cote globale de Sharp et des cotes attribuées sur les sous-échelles d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire (PIA). Au début de l'étude, la cote globale médiane de Sharp s'établissait à environ 55 dans le groupe placebo et celui qui recevait 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au **Tableau 26**. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets qui recevaient Humira et le MTX que chez ceux qui prenaient le MTX seul.

Tableau 26 –Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies dans le cadre de l'étude DE019 avec le traitement de base par le MTX

RDOD	Placebo + MTX N = 200	Humira ^a + MTX N = 207	Humira ^a + MTX et placebo + MTX (IC à 95 % ^c)	valeur de <i>p</i>
Variation de la cote globale de Sharp modifiée (moyenne)	2,7	0,1	-2,6 (1,4 à 3,8)	< 0,001 ^b
Variation de la cote, érosion (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'Humira toutes les 2 semaines

b. Fondé sur l'analyse de covariance

c. Intervalles de confiance à 95 % relatifs aux différences entre le MTX et Humira quant à la variation des cotes.

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

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

Dans le cadre de l'étude DE013, les patients traités par Humira étaient atteints de la polyarthrite rhumatoïde depuis moins de 9 mois en moyenne et n'avaient pas pris de MTX auparavant. Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et par la variation de la cote globale de Sharp modifiée. Les résultats à la semaine 52 sont présentés au **Tableau 27**. On a observé une différence statistiquement significative dans la variation de la cote globale de Sharp modifiée et les cotes relatives à l'érosion osseuse et au PIA à la semaine 52, qui s'est maintenue à la semaine 104.

Tableau 27 – Variation moyenne observée sur les radiographies (IC à 95 %) dans le cadre de l'étude DE013

Réponse		MTX ^a N = 257	Humira ^{a,b} N = 274	Humira + MTX N = 268
Semaine 52	Cote globale de Sharp	5,7 (4,2, 7,3)	3,0 (1,7, 4,3)	1,3 (0,5, 2,1)
	Cote, érosion	3,7 (2,7, 4,8)	1,7 (1,0, 2,4)	0,8 (0,4, 1,2)
	Cote, PIA	2,0 (1,2, 2,8)	1,3 (0,5, 2,1)	0,5 (0,0, 1,0)
Semaine 104	Cote globale de Sharp	10,4 (7,7, 13,2)	5,5 (3,6, 7,4)	1,9 (0,9, 2,9)
	Cote, érosion	6,4 (4,6, 8,2)	3,0 (2,0, 4,0)	1,0 (0,4, 1,6)
	Cote, PIA	4,1 (2,7, 5,4)	2,6 (1,5, 3,7)	0,9 (0,3, 1,5)

- a. $p < 0,001$ pour l'association Humira + MTX, comparativement au MTX seul à la semaine 52 et à la semaine 104 et pour l'association Humira + MTX, comparativement à Humira seul à la semaine 104
- b. $p < 0,01$ pour l'association Humira + MTX, comparativement à Humira seul à la semaine 52

Le pourcentage de patients ne présentant aucune évolution des lésions structurales (variation par rapport aux valeurs de départ de la cote globale de Sharp modifiée $\leq 0,5$) était significativement supérieur avec l'association Humira et MTX qu'avec le MTX seul à la 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 la vie et aux capacités physiques fonctionnelles

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

À la 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 Humira et de -0,25 (de -0,33 à -0,17) chez ceux qui recevaient le placebo et le MTX ($p < 0,001$). Chez 82 % des patients qui recevaient Humira et pour lesquels les résultats obtenus au questionnaire HAQ s'étaient améliorés d'au moins 0,5 à la 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 à 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, 60,0, 47,5 et 30,8 %, respectivement. Au total, 149 patients traités par Humira pendant 10 ans ont été évalués à l'aide du questionnaire HAQ. Après 10 ans, le pourcentage de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ était de 73,8 (n = 110), 57,0 (n = 85), 44,3 (n = 66) et 26,2 % (n = 39), respectivement. L'amélioration des résultats évalués au moyen du questionnaire SF-36 a été mesurée et a persisté jusqu'à la semaine 156 (3 ans).

Dans le cadre de l'étude DE013, étude comparative avec traitement de référence menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, on a observé une amélioration supérieure

($p < 0,001$) de l'indice d'invalidité HAQ et des résultats relatifs à la composante des aspects physiques au questionnaire SF-36 avec le traitement d'association Humira et MTX qu'avec le traitement par le MTX seul à la semaine 52, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Après 52 et 104 semaines de traitement, 69,4 % (186/268) et 63,8 % (171/268) des sujets respectivement, qui avaient reçu l'association Humira et MTX présentaient une diminution (c.-à-d. une amélioration) de l'indice d'invalidité HAQ de $\geq 0,3$ unité. Par comparaison, 61,5 % (158/257; $p = 0,562$) et 53,3 % (137/257; $p = 0,0146$) des sujets qui avaient reçu le MTX seul, et 55,1 % (151/274; $p < 0,001$) et 48,2 % (132/274; $p < 0,001$) des sujets qui avaient reçu Humira seul présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ de $\geq 0,3$ unité à la semaine 52 et à la semaine 104, respectivement.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Humira a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'étude principale a été menée chez 313 patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu pas de façon satisfaisante au traitement par un AINS. Des 313 participants à l'étude, 158 (50,5 %) prenaient du MTX au moment de la répartition aléatoire des sujets. Humira a été administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant 24 semaines. Le **Tableau 28** résume les études cliniques comparatives réalisées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

Tableau 28 – Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement du rhumatisme psoriasique

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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-518 et M02-570	Comparatives avec placebo, multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX (étude I) et d'ARMM (étude II)	Humira 40 mg q 2 sem.	202	49,1 ± 12,2	43,6
		Placebo	211	48,9 ± 11,2	46,0
		Sous-cutanée 24 semaines			

L'âge moyen des participants dans les 2 études variait entre 47,7 ans (groupe placebo, étude M02-570) et 50,4 ans (groupe Humira, étude M02-570). Le poids moyen variait entre 85,5 kg (groupe placebo, étude M02-518) et 91,5 kg (groupe Humira, étude M02-570). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe Humira, étude M02-570) et 45,1 % (groupe placebo, étude M02-518). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 93,8 % (groupe placebo, étude M02-518) et 98,0 % (groupe Humira, étude M02-570). On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les 2 études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**Tableau 29**) pour recevoir Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Tableau 29 – Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme d'Humira dans le traitement du rhumatisme psoriasique

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

Description des études cliniques

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

L'étude M02-570 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'Humira administré seul ou en association avec un ARMM (à l'exception de la cyclosporine et du tacrolimus) chez des sujets atteints de

rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au traitement par un ARMM.

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

Résultats des études

Réponse clinique

Études M02-518, M02-570 et M02-537

Humira s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ($p < 0,001$), comme le montrent le **Tableau 30** et le **Tableau 31**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu Humira, les réponses cliniques étaient observables au cours de la 1^{re} visite (semaine 2), 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.

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

Tableau 30 – 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	Humira¹ 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	Humira¹ N = 69
PASI 50	Semaine 12	15 %	72 %
	Semaine 24	12 %	75 %
PASI 75	Semaine 12	4 %	49 %
	Semaine 24	1 %	59 %

1. $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo

Définition : PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis

Tableau 31 – Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)

Paramètre moyenne (médiane)	Placebo ¹ N = 162		Humira ^{1,2} N = 151	
	Départ	24 ^e semaine	Départ	24 ^e semaine
Nombre d'articulations sensibles (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 ³	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale par le patient ³	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur ³	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Indice d'invalidité (HAQ) ⁴	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL) ⁵	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

1. À l'analyse des données présentées, le nombre correspondant à N à la 24^e semaine pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour Humira.
 2. $p < 0,001$, comparaison entre Humira et le placebo, fondée sur les variations des moyennes depuis le début de l'étude.
 3. Échelle visuelle analogique : 0 = meilleurs résultats, 100 = pires résultats
 4. Indice d'invalidité établi grâce au questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé, où 0 = aucune difficulté et 3 = impossible; évaluation de la capacité du patient quant aux points suivants : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, atteindre un objet, saisir un objet, maintenir une bonne hygiène et accomplir des activités quotidiennes courantes
 5. Plage normale des taux de protéine C réactive (CRP) : entre 0 et 0,287 mg/dL
- Définition : HAQ = questionnaire sur l'état de santé

Évaluation radiographique de la réponse

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

Semaine 24

La variation moyenne de la cote globale de Sharp modifiée a été évaluée et a montré une évolution radiographique significativement moindre des lésions articulaires structurales chez les patients traités par Humira, comparativement à ceux traités par le placebo. Comme le montre le **Tableau 32**, la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ des cotes relatives à l'érosion articulaire et au PIA était significativement supérieure chez les patients traités par Humira que chez ceux traités par le placebo. Comme pour d'autres anti-TNF, la variation médiane des cotes de Sharp chez les patients des 2 groupes était de 0.

Tableau 32 – Variation moyenne observée sur les radiographies à la 24^e semaine dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)¹

Réponse	Placebo N = 152	Humira N = 144	Valeur de <i>p</i>
Cote globale de Sharp	1	-0,2	< 0,001
Cote, érosion	0,6	0	< 0,001
Cote, PIA	0,4	-0,2	< 0,001

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

Semaine 48

À la semaine 48, les patients traités par Humira ont obtenu une inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurales plus marquée que celle des patients traités par le placebo à la semaine 24, telle que mise en évidence par les radiographies (**Tableau 33**).

Tableau 33 – Variation de la cote globale de Sharp modifiée^a observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)

Réponse		Placebo N = 141	Humira N = 133	
		Semaine 24	Semaine 24	Semaine 48
Cote globale de Sharp modifiée	Valeur de départ moyenne	22,1	23,4	23,4
	Variation moyenne $\pm$ É.-T.	0,9 $\pm$ 3,06	-0,1 $\pm$ 1,69 ^b	0,1 $\pm$ 2,74 ^b
	Variation (plage)	-3,5 à 22,0	-6,8 à 12,5	-5,9 à 24,2
Cote, érosion	Valeur de départ moyenne	11,8	12,4	12,4
	Variation moyenne $\pm$ É.-T.	0,5 $\pm$ 1,91	0,0 $\pm$ 0,91 ^b	0,1 $\pm$ 1,79 ^c
	Variation (plage)	-2,2 à 14,5	-2,2 à 7,5	-4,4 à 16,5
Cote, PIA	Valeur de départ moyenne	10,4	11,0	11,0
	Variation moyenne $\pm$ É.-T.	0,4 $\pm$ 1,60	-0,1 $\pm$ 1,06 ^b	0,0 $\pm$ 1,33 ^b
	Variation (plage)	-3,5 à 10,2	-5,7 à 5,0	-4,0 à 7,7

- a. Imputation des résultats des radiographies lorsque moins de 50 % des clichés radiographiques étaient évaluable
- b. $p < 0,001$ pour la différence entre Humira à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)
- c. $p < 0,05$ pour la différence entre Humira à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire)

Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, on a évalué l'invalidité et les capacités physiques fonctionnelles des patients à l'aide de l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé (indice d'invalidité HAQ). Les patients traités par Humira présentaient une amélioration de leur indice d'invalidité HAQ considérablement supérieure à ceux qui avaient reçu le placebo, entre le début de l'étude et la semaine 24, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à la semaine 84 (**Tableau 34** et **Tableau 35**).

Tableau 34 – Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (étude M02-518)

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

- 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 MTX et de l'étendue du psoriasis (≥ 3 % de la surface corporelle, < 3 % de la surface corporelle) comme facteurs.
- Statistiquement significative pour une valeur de $p = 0,001$.

Tableau 35 – Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu Humira après répartition aléatoire)

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

- Dernière évaluation avant la 1^{re} injection d'Humira.

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

Les résultats du questionnaire 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 jusqu'à la semaine 72.

Spondylarthrite ankylosante

L'innocuité et l'efficacité d'Humira administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans le cadre de 2 études à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines menées chez 393 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou sont intolérants à au moins 1 AINS, et qui en plus n'auraient pas répondu au traitement par un ARMM. Dans la plus grande des 2 études, 315 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive (définie comme répondant à au moins 2 des 3 critères suivants : 1) un score ≥ 4 cm à l'indice BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]), 2) un score ≥ 40 mm à l'ÉVA (échelle visuelle analogique) pour l'ensemble des dorsalgies, et 3) des raideurs matinales d'une durée ≥ 1 heure). Le principal paramètre d'efficacité 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. La période à double insu était suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle les patients ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée pendant une période supplémentaire pouvant aller jusqu'à 80 semaines.

Résultats des études

Réponse clinique

Les résultats de l'étude M03-607 ont montré une réduction statistiquement significative des signes et des symptômes des patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont été traités par Humira, comparativement au placebo. Des améliorations significatives de la valeur des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24, comme en témoignent les résultats présentés à la **Figure 3** et au **Tableau 36**.

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

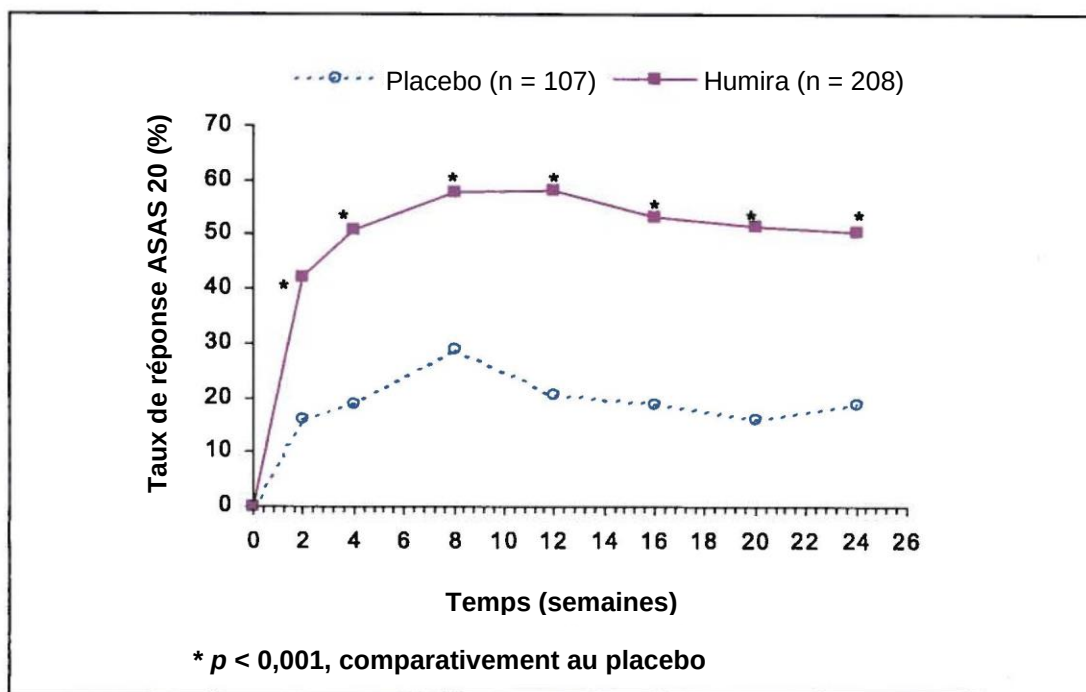


Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 à chaque visite de l'étude M03-607

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

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

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

D'autres paramètres d'évaluation secondaires et d'évaluation de l'efficacité ont été utilisés, comme la réponse ASAS 5/6, la réponse ASAS 40, l'indice BASMI (mobilité rachidienne), l'indice MASES (enthésites) et l'indice BASDAI (mesure de l'activité de la maladie) et ont révélé des résultats significatifs sur le plan statistique aux semaines 12 et 24.

Tableau 36 – Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607

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

- a. Valeur de $p < 0,001$ statistiquement significative pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo à la semaine 24.
- b. 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 »
- c. Moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI

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

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

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

Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'Humira 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 à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo. Les patients pouvaient prendre en concomitance des aminosalicyles, des corticostéroïdes et (ou) des immunomodulateurs à des doses stables, et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Le **Tableau 37** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 38** résume les études cliniques ouvertes ayant été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

Tableau 37 – Résumé des études cliniques comparatives étayant l’innocuité et l’efficacité d’Humira dans le traitement de la maladie de Crohn

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

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

Tableau 38 – Résumé des études cliniques ouvertes étayant l’innocuité et l’efficacité d’Humira dans le traitement de la maladie de Crohn

N° de l’étude	Plan de l’étude	Posologie, voie d’administration et durée	Sujets à l’étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-433 (MC IV)	Phase de prolongation ouverte de l’étude comparative avec placebo M02-403	Les patients ont reçu Humira en mode ouvert à raison de 40 mg au début de l’étude (semaine 0) et à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été assignés à l’un des 3 groupes de traitement en double insu (Humira q 2 sem. ou q 1 sem. ou un placebo) ou au groupe Humira q 2 sem. administré en mode ouvert, selon qu’ils étaient ou non en rémission au début de l’étude. Après un an (semaine 56), les patients ont amorcé la phase de prolongation à long terme d’une durée allant jusqu’à plus de 5 ans (incluant la période de l’étude M02-403); les patients ayant reçu le traitement en double insu sont passés au traitement par Humira q 2 sem. en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi le traitement en mode ouvert.			
		Tous les patients	276	39 (18 à 74)	54,7
M04-690 (MC V)	Phase de prolongation ouverte de l’étude comparative avec placebo M04-691 ou M02-404	Les patients provenant d’une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe Humira administré en mode ouvert à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d’une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie q 2 sem. ou q 1 sem.			
		Cohorte de l’étude M02-404	467	Tous 38 (17 à 75)	Tous 62,4
		Cohorte de l’étude M04-691	310		

Description des études cliniques

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

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

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

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

Pendant la phase ouverte de l'étude M02-404, 854 patients ont reçu 80 mg d'Humira à la semaine 0 et 40 mg d'Humira à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été stratifiés selon leur réponse au traitement et leur utilisation antérieure d'anti-TNF et ils ont été répartis de façon aléatoire dans 1 des 3 groupes de traitement suivants administré en double insu : Humira à 40 mg toutes les 2 semaines, Humira à 40 mg toutes les semaines ou placebo. L'étude a duré 56 semaines en tout. Les patients qui présentaient une réponse clinique (diminution du score CDAI ≥ 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 semaine 8.

L'étude M05-769 a servi à évaluer la cicatrisation de la muqueuse chez 135 patients qui ont reçu Humira en traitement d'induction en mode ouvert administré à raison de 160/80 mg aux semaines 0 et 2, puis qui ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu Humira à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines.

Résultats des études

Réponse clinique

Études M02-403 et M04-691

Un pourcentage significativement plus élevé de patients sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique à la semaine 4 dans les groupes qui recevaient Humira à raison de 160 mg/80 mg, comparativement aux patients qui recevaient le placebo, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF (étude M02-403) que chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude M04-691) (**Tableau 39** et **Tableau 40**, respectivement).

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

Tableau 39 – Induction d’une rémission clinique et d’une réponse clinique chez des patients n’ayant jamais reçu d’infliximab (étude M02-403) (pourcentage de patients)

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

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre Humira et le placebo.

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

b. $p < 0,001$

c. $p < 0,01$

Définitions : 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 40 – Induction d’une rémission clinique et d’une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l’infliximab (étude M04-691) (pourcentage de patients)

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

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre Humira et le placebo.

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

b. $p < 0,001$

c. $p < 0,01$

Le **Tableau 41** 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 41 – Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691)

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

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

Étude M02-404

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

Tableau 42 – Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude M02-404)

	Réponse	Placebo N = 170	Humira, 40 mg q 2 sem. N = 172	Humira, 40 mg q 1 sem. N = 157
Semaine 26	Rémission clinique	17 %	40 % ^b	47 % ^b
	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 % ^b	52 % ^b
	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 % ^b	56 % ^b
	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 % ^b	41 % ^b
	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 % ^b	48 % ^b
	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 % ^b	49 % ^b
	Différence ^a (IC à 95 %)		25,4 (16,9 à 34,7)	31,4 (21,7 à 41,1)

- a. Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant Humira et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.
- b. $p < 0,001$ (Humira vs placebo; comparaison par paires des proportions entre Humira et le placebo)

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

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

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

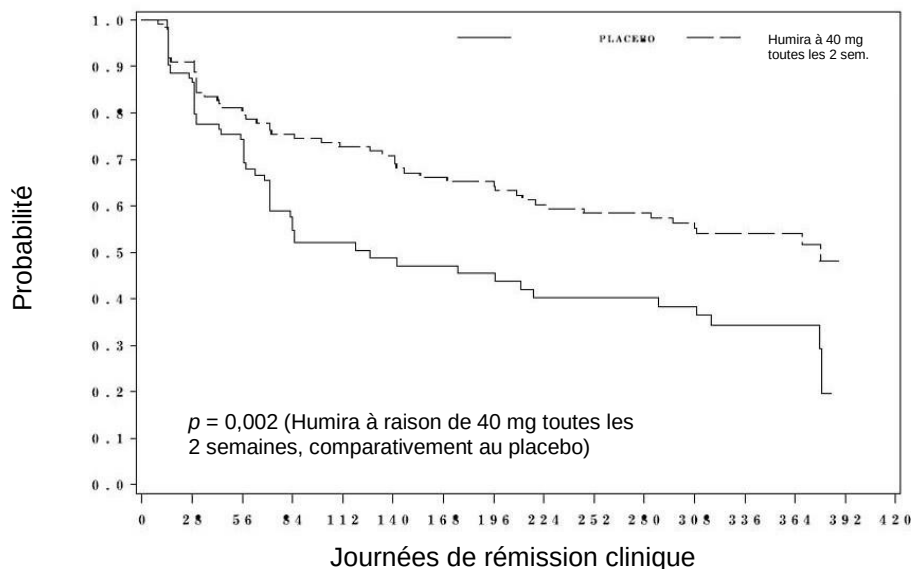


Figure 4. Journées où les patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 (phase d'induction) étaient en rémission dans le cadre de l'étude M02-404

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

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

Les symptômes, le bien-être général et les capacités fonctionnelles ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* — IBDQ). Le traitement par Humira a entraîné des améliorations statistiquement significatives du score IBDQ total, qui sert à évaluer les symptômes intestinaux, les symptômes généraux, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social, comparativement au placebo ($p < 0,001$) à la semaine 4 des études M02-403 et M04-691 et aux semaines 26 et 56 de l'étude M02-404.

Étude M05-769

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

Colite ulcéreuse

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

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

Le **Tableau 43** résume les études cliniques comparatives et le **Tableau 44** résume l'étude clinique ouverte qui ont été menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 43 – Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de la colite ulcéreuse

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M06-826 (CU I) (ULTRA I)	À répartition aléatoire, à double insu (semaines 0 à 8), comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et suivie d'une phase	Humira, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4	223 ^a	38 ± 13 (18 à 75)	38,1
		Humira, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 2	130	42 ± 14 (18 à 75)	40,0

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

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

Tableau 44 – Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de la colite ulcéreuse

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M10-22 3 (CU III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M06-826 et M06-827	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en double insu ont été assignés au groupe adalimumab administré à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie, soit l'adalimumab à raison de 40 mg q 2 sem. ou q 1 sem.	498	42 ± 13 (19 à 76)	36,9
		Sous-cutanée Jusqu'à 292 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 on a réparti de façon aléatoire 390 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF dans l'un des 3 groupes de traitement aux fins d'analyse de l'efficacité primaire. Les sujets du groupe placebo ont reçu un placebo aux semaines 0, 2, 4 et 6. Les patients du groupe Humira 160/80 ont reçu 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, et ceux du groupe Humira 80/40 ont reçu 80 mg d'Humira à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des 2 groupes Humira ont reçu 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines. La rémission clinique a été évaluée à la semaine 8.

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

Résultats des études

Réponse clinique

On a observé, à la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, qu'une plus grande proportion de sujets avaient obtenu une rémission clinique avec le traitement d'induction par Humira administré à raison de 160/80 mg, comparativement au placebo, à la semaine 8 (Tableau 45). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe Humira 80/40 mg et le groupe placebo à la semaine 8 et aucune différence statistiquement significative dans la réponse clinique ou la cicatrisation de la muqueuse n'a été observée entre le groupe Humira 160/80 mg et le groupe placebo à la semaine 8. Une réponse clinique à la semaine 8 a été obtenue chez 54,6 % (71/130) des sujets du groupe Humira 160/80 mg et chez 44,6 % (58/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 10 % entre les traitements (IC à 95 % : -2,1 à 22,1). La cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8 a été obtenue chez 46,9 % (61/130) des sujets du groupe Humira et chez 41,5 % (54/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 5,4 % entre les traitements (IC à 95 % : -6,7 à 17,4).

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

sujets ont effectué les visites des semaines 8 et 52, comparativement à 56 (22,8 %) dans le groupe placebo.

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

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

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

Tableau 45 – 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	Placebo	Adalimumab 160/80/40	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Étude M06-826	N = 130	N = 130	
Paramètre d'évaluation principal			
Rémission clinique à la semaine 8	9,2 %	18,5 % ^a	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 % ^a	7,2 (1,2 à 12,9)
2. Rémission à la semaine 52	8,5 %	17,3 % ^a	8,8 (2,8 à 14,5)

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

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

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

Analyse	Placebo	Adalimumab 160/80/40	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
---------	---------	-------------------------	---

- a. $p < 0,05$ pour Humira, comparativement au placebo, d'après la comparaison par paires des proportions entre Humira et le placebo

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

Hidradénite suppurée

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire menées chez des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentaient une intolérance à un traitement antibiotique à action générale ou chez qui ce type de traitement était contre-indiqué. Les patients ayant participé à ces 2 études étaient atteints d'hidradénite suppurée de stade II ou de stade III selon la classification de Hurley et présentaient au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires. Le **Tableau 46** résume les études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

Tableau 46 – Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de l'hidradénite suppurée

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

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

Description des études cliniques

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

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

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

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

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

Résultats des études

Réponse clinique

Études M11-313 et M11-810

Pendant la période A des études M11-313 et M11-810 effectuées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, une proportion plus grande et statistiquement significative de patients ayant reçu l'adalimumab à raison de 40 mg q 1 sem. a obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12, comparativement aux patients du groupe placebo. Les résultats sont illustrés au **Tableau 47**.

Tableau 47 – Réponse clinique à la semaine 12 (études M11-313 et M11-810)

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

- L'IC à 95 % pour la différence ajustée en fonction des strates a été calculé en fonction de l'extension du test statistique de Mantel-Haenszel pour la comparaison entre les 2 groupes de traitement, après ajustement pour tenir compte du stade de Hurley initial (II/III) dans l'étude M11-313, et du stade de Hurley initial (II/III) et de la prise d'antibiotiques au début de l'étude (oui/non) dans l'étude M11-810.
- 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 par Humira dans le cadre de l'étude M11-810 a obtenu une réduction d'au moins 30 % de la douleur cutanée attribuable à l'hidradénite suppurée, comparativement aux patients du groupe placebo (45,7 % vs 20,7 %, $p < 0,001$); cette différence n'a pas été significative dans le cadre de l'étude M11-313 (27,9 % vs 24,8 %, $p = 0,628$).

Pendant la période de traitement initiale de 12 semaines de l'étude M11-313, 13,7 % des patients traités par Humira ont présenté des poussées de la maladie, comparativement à 35,7 % des patients du groupe placebo. Dans le cadre de l'étude M11-810, 11,0 % des patients traités par Humira et 35,0 % des patients du groupe placebo ont présenté des poussées de la maladie.

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

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

Psoriasis en plaques

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans le cadre d'études comparatives bien conçues à répartition aléatoire et à double insu menées chez plus de 1 600 patients de 18 ans ou plus atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave et candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie.

Le **Tableau 48** résume les études cliniques comparatives ayant été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

Tableau 48 – Résumé des études cliniques comparatives étayant l’innocuité et l’efficacité d’Humira dans le traitement du psoriasis

N° de l’étude	Plan de l’étude	Posologie, voie d’administration et durée	Sujets à l’étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M03-656 (Ps I)	<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 ≥ 12, surface corporelle atteinte $\geq 10\%$); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (2:1), soit Humira, soit le placebo <u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI ≥ 75 à la semaine 16 ont reçu Humira <u>Phase C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI ≥ 75 à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la phase A de l’étude ont reçu, selon une nouvelle répartition aléatoire (1:1), soit Humira, soit le placebo	<u>Dose initiale</u> Humira, 80 mg			
		<u>Phase A – 16 semaines</u> Humira, 40 mg q 2 sem.	814	44,1 $\pm$ 13,2	32,9
		Placebo	398	45,4 $\pm$ 13,4	35,4
		<u>Phase B – 17 semaines</u> Humira, 40 mg q 2 sem.	606	43,9 $\pm$ 13,2	30,7
		<u>Phase C – 19 semaines</u> Humira, 40 mg q 2 sem.	250	44,3 $\pm$ 13,0	29,6
		Placebo	240	43,4 $\pm$ 13,2	25,4
M04-716 (Ps II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (score à l’indice PASI ≥ 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	Sous-cutanée 52 semaines			
		Humira, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.	108	42,9 $\pm$ 12,6	35,2
		Placebo	53	40,7 $\pm$ 11,4	34,0
		MTX en capsules (7,5 à 25,0 mg)	110	41,6 $\pm$ 12,0	33,6
		Sous-cutanée et orale 16 semaines			

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

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

Les patients qui ont participé à toutes les études de phase II et de phase III étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte sur Humira administré pendant une période additionnelle d'au moins 108 semaines. Durant cette étude de prolongation ouverte, 1 468 patients ont reçu au moins une dose d'Humira. De ce nombre, 1 018 (69 %) ont reçu l'adalimumab pendant une période d'au moins 108 semaines. Certains patients de l'étude M03-656 qui ont participé à l'étude de prolongation ouverte ont pu recevoir le traitement par Humira pendant une période continue atteignant 160 semaines durant la 1^{re} partie de l'étude de prolongation. Des 233 patients de l'étude M03-656 admissibles à l'étude de prolongation ouverte, 183 (79 %) ont reçu le traitement par Humira pendant une période de 160 semaines à compter de la 1^{re} dose d'adalimumab de l'étude M03-656 jusqu'à la fin de la 1^{re} partie de l'étude de prolongation.

Résultats des études

Réponse clinique

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

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

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

Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, plus de patients ont présenté une diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16 dans le groupe Humira, comparativement au groupe placebo (**Tableau 49** et **Tableau 50**). Les patients qui prenaient Humira ont aussi présenté des résultats supérieurs à ceux des patients qui recevaient le placebo pour d'autres paramètres cliniques pertinents : réponse PASI 90, réponse PASI 100 (correspondant à la disparition complète des lésions cutanées psoriasiques) et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

Dans l'étude M04-716, les patients ayant reçu Humira, selon une répartition aléatoire, ont présenté des résultats supérieurs aux patients du groupe MTX 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 49 – Étude M03-656 – Résultats relatifs à l’efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

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

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

Définition : ÉGM = évaluation globale par le médecin

Tableau 50 – Étude M04-716 – Résultats relatifs à l’efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 53	MTX N = 110	Humira, 40 mg q 2 sem. N = 108
≥ PASI 75	18,9 %	35,5 %	79,6 % ^{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. $p < 0,001$, comparativement au placebo

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

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

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

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

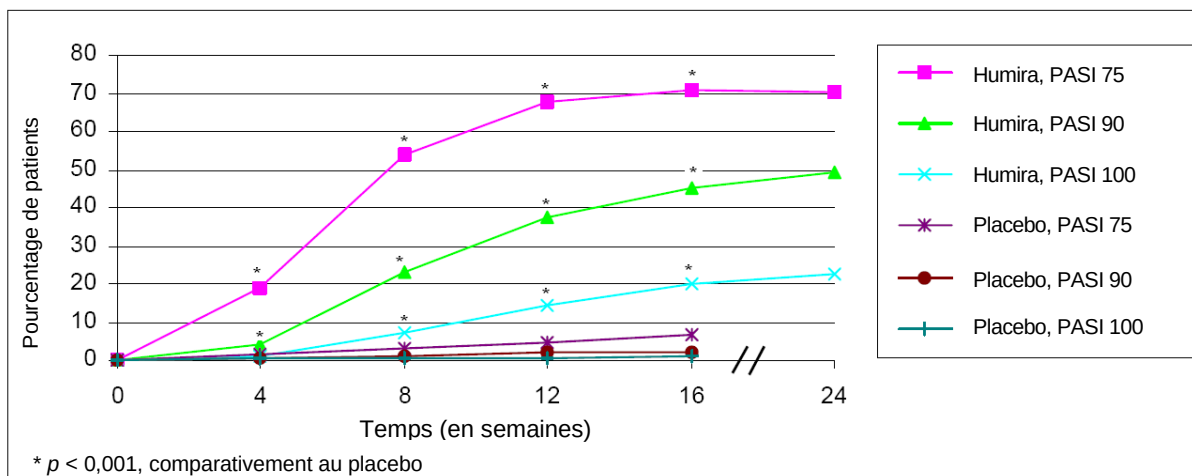


Figure 5 – Étude M03-656 – Taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24

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

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

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

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

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

16 semaines de traitement, soit 69,1 % (123/178) des patients qui ont eu une récurrence et 88,8 % (95/107) des patients qui n'ont pas eu une récurrence durant la période d'interruption du traitement.

Dans l'étude de prolongation ouverte, on a augmenté la dose de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg toutes les semaines chez 349 patients sur 1 256 (27,8 %), à cause d'une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI, puis on a évalué leur réponse 12 semaines après l'augmentation de la dose, et 93 patients sur 349 (26,6 %) ont obtenu une réponse PASI 75.

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

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 des doigts par le médecin et d'une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (mNAPSI ou *Modified Nail Psoriasis Severity Index*) à la semaine 26. À la semaine 26, une proportion de patients significativement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe Humira a obtenu une réponse selon le paramètre « évaluation globale du psoriasis unguéal des doigts 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 51**).

Tableau 51 – Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal — Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26

Réponse	Placebo N = 108	Humira, 40 mg q 2 sem. N = 109
Lésions psoriasiques unguéales disparues ou minimales et amélioration ≥ 2 points selon l'évaluation globale du psoriasis unguéal des doigts par le médecin	6,9 %	48,9 % ^{a,b}
Réponse mNAPSI 75 ou supérieure	3,4 %	46,6 % ^{a,b}

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

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

Qualité de vie

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

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

À la semaine 16 de l'étude M04-716, les patients qui recevaient Humira ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie

et des démangeaisons, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ou le MTX, et pour ce qui est de la douleur, comparativement aux patients du groupe placebo.

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

Uvéite

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (M10-877 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 Humira à une dose initiale de 80 mg suivis de 40 mg toutes les 2 semaines, une semaine après la dose initiale. Des doses stables concomitantes d'immunosuppresseurs non biologiques étaient permises.

Le **Tableau 52** résume les études cliniques comparatives et de prolongation ouverte ayant été menées chez des patients atteints d'uvéite.

Tableau 52 – Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de l'uvéite

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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
M11-327 (VISUAL III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M10-877 et M10-880 pour les patients qui avaient abandonné les études initiales parce qu'ils avaient répondu aux critères « d'échec thérapeutique » (sous-groupe présentant une uvéite évolutive) ou qui les avaient terminées sans échec thérapeutique (sous-groupe présentant une uvéite non évolutive)	Humira, 40 mg q 2 sem. Sous-cutanée Jusqu'à 362 semaines	424	43,4 ± 14,1 (19,0 à 81,0)	58,7

Description des études cliniques

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

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

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

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

Résultats des études

Réponse clinique

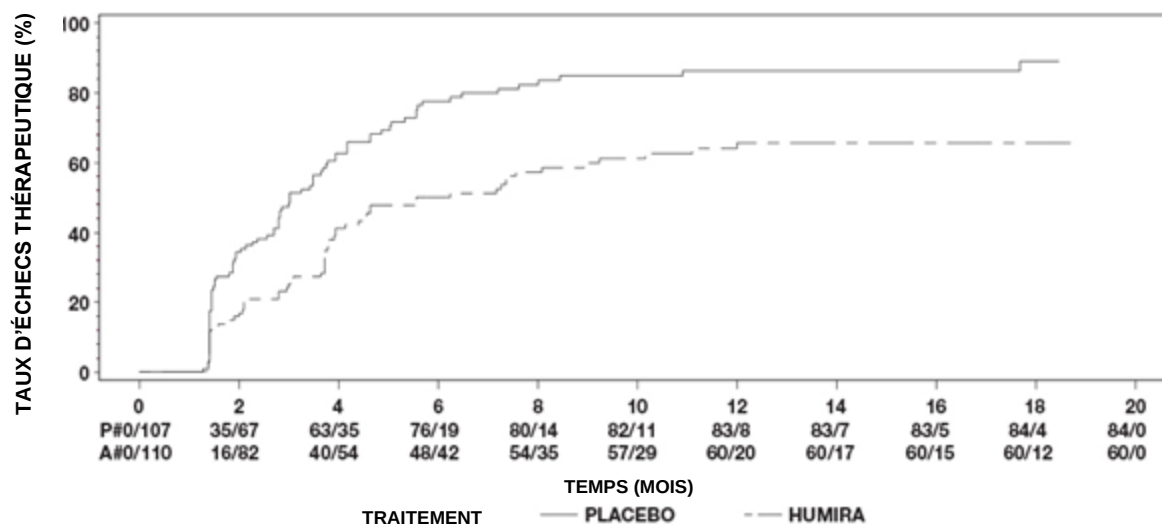
Les résultats des 2 études ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'échec thérapeutique chez les patients traités par Humira, comparativement aux patients recevant le placebo (Tableau 53, Figure 6, Figure 7).

Tableau 53 – 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 <i>p</i> ^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	-	-	-
Humira	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	-	-	-
Humira	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57 ^b	0,39 à 0,84 ^b	0,004

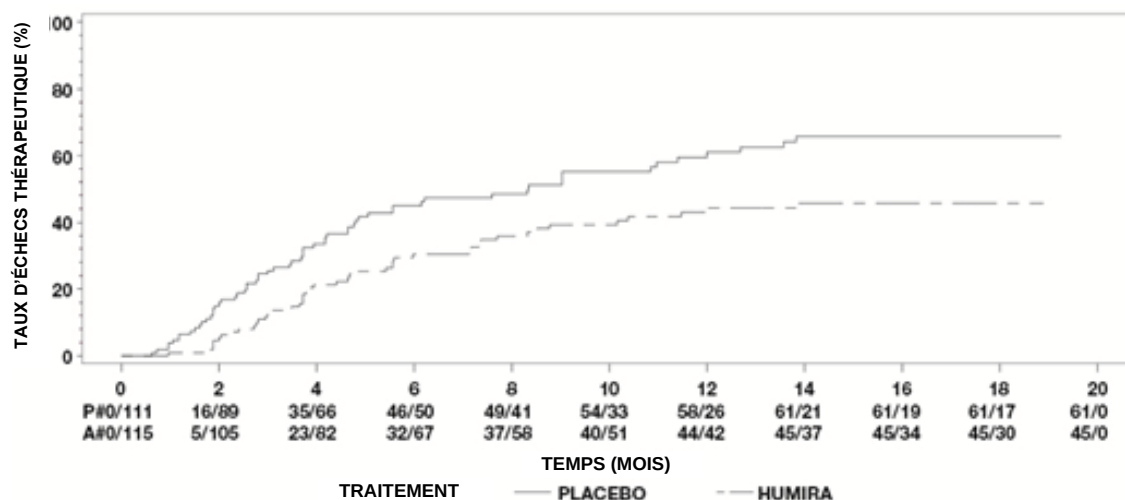
Remarque : L'échec thérapeutique la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement. Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.

- a. RRI d'Humira par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.
- b. Valeur 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.



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

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



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

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

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

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Le **Tableau 54** résume les études cliniques ayant porté sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Tableau 54 – Résumé de l'étude clinique étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

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

Étude DE038

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles chez 171 enfants (âgés de 4 à 17 ans au moment de leur inscription) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à grave. Durant la phase initiale ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en 2 groupes : patients traités par le MTX et patients ne recevant pas de MTX. Les patients du groupe ne recevant pas de MTX étaient des sujets qui n'avaient jamais reçu de MTX auparavant, ou qui avaient interrompu le traitement par le MTX au moins 2 semaines avant le début de l'étude. Les patients ont continué à prendre des doses stables d'AINS et (ou) de prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg/jour maximum). Durant la phase initiale ouverte, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'Humira (jusqu'à concurrence de 40 mg) toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. La distribution des patients selon leur âge et la dose d'Humira minimale, médiane et maximale reçue au cours de la phase initiale ouverte est présentée dans le **Tableau 55**.

Tableau 55 – Distribution des patients selon leur âge et la dose d'Humira reçue durant la phase initiale ouverte de l'étude

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

Les patients qui ont obtenu une réponse ACR-Pedi 30 à la semaine 16 étaient admissibles à la phase à double insu et à répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit Humira à raison de 24 mg/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 poussée était définie comme une aggravation égale ou supérieure à 30 % par rapport au début de l'étude pour au moins 3 des 6 critères principaux définissant l'arthrite

juvénile idiopathique, la présence d'au moins 2 articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour un de ces 6 critères au maximum.

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

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

Étude M10-444

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte chez 32 enfants (âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans ou 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'Humira jusqu'à une dose maximale de 20 mg toutes les 2 semaines en une dose unique administrée par injection sous-cutanée pendant au moins 24 semaines jusqu'à un maximum de 120 semaines. Durant l'étude, la plupart des sujets ont utilisé du MTX en concomitance, et peu ont déclaré avoir pris des corticostéroïdes ou des AINS.

Résultats des études

Tableau 56 – Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (DE038)

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

a. 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.

b. $p = 0,031$

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

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

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

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

caractéristiques initiales. Au total, 102 patients étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus (score PCDAI médian de 40,0; plage de 25,0 à 62,5).

Résultats des études

Réponse clinique

Étude M06-806

Les taux de rémission clinique (score PCDAI ≤ 10) et de réponse clinique (baisse du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport aux valeurs de départ) chez les enfants atteints de la maladie de Crohn sont présentés au **Tableau 57**.

Tableau 57 – Taux de rémission et de réponse cliniques pendant la phase de traitement d'entretien à double insu

Réponse		Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50
Semaine 26	Rémission clinique	40,4 %	36,0 %
	Réponse clinique	63,5 %	54,0 %

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

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

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

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

Parmi les patients qui présentaient des fistules au début de l'étude, 55,6 % (5/9) des patients ayant reçu la dose élevée et 53,8 % (7/13) de ceux ayant reçu la dose faible avaient obtenu la fermeture de leurs fistules (définie comme la fermeture de toutes les fistules avec écoulement au début de l'étude à au

moins 2 visites consécutives après le début de l'étude) à la semaine 26. Ils étaient 55,6 % (5/9) et 23,1 % (3/13), respectivement, à avoir obtenu la fermeture de leurs fistules à la semaine 52.

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

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. L'efficacité de l'adalimumab dans le traitement des adolescents atteints d'hidradénite suppurée (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques basées sur l'efficacité et la relation exposition-réponse démontrées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (voir [14.1 Études cliniques par indication, Adultes, Hidradénite suppurée, Résultats des études](#)).

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

Résultats des études

Sans objet.

Uvéite chez l'enfant

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

Le **Tableau 58** résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints d'uvéite.

Tableau 58 – Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira chez des enfants atteints d'uvéïte

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de filles)
SYCAMORE	Étude comparative avec placebo et répartition aléatoire menée à double insu	Humira à dose fixe : 20 mg (poids corporel < 30 kg au début de l'étude) ou 40 mg (poids corporel ≥ 30 kg au début de l'étude)	60	9,07 ± 3,94 (3,04 à 17,97)	78,3 %
		Placebo	30	8,56 ± 3,79 (2,57 à 16,9)	76,7 %
		Administration sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant une période pouvant aller à jusqu'à 18 mois			

Description de l'étude clinique

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

Résultats des études

Réponse clinique

Comparativement au placebo, Humira a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (**Figure 8** et **Tableau 59**). Ces résultats sont fondés sur la 2^e analyse intermédiaire, qui a été réalisée après que 90 patients sur un échantillon total prévu de 114 ont été répartis de façon aléatoire.

Tableau 59 – Résultats de l'analyse du temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans l'étude sur l'uvéïte chez l'enfant

Traitement/ motif 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 comorbidité oculaire		7 (23,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		10 (33,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		1 (3,3)				
Humira ^e	60	16 (26,7)	NE ^f	0,25	0,08 à 0,79	< 0,0001
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité oculaire		2 (3,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		11 (18,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		4 (6,7)				
Définition : RRI = rapport de risque instantané						

a. Estimée au moyen de la courbe de Kaplan-Meier.

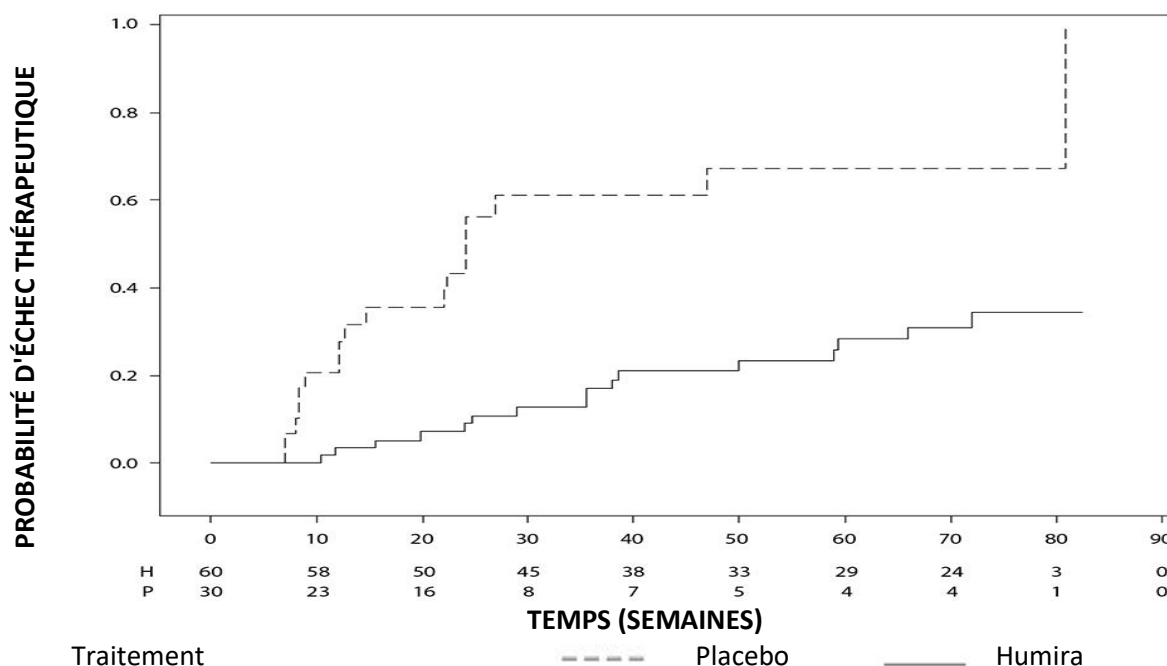
b. RRI d'Humira par rapport au placebo dérivé de la régression des hasards proportionnels où le traitement était un facteur.

c. Un seuil de signification de 0,001 basé sur la règle d'interruption de Peto-Haybittle a été utilisé dans l'analyse intermédiaire.

d. Dérivée du test de Mantel-Haenszel.

e. Dans le cas de 1 patient recevant Humira, il y avait deux motifs d'échec thérapeutique (emploi concomitant de médicaments interdits et interruption provisoire du traitement à l'étude).

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



Remarque : P = Placebo (nombre à risque); H = Humira (nombre à risque).

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 93 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 points et sous-score endoscopique de 2 ou 3 points, confirmé par interprétation centralisée de l'endoscopie) qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance au traitement classique. Environ 16 % des participants à l'étude n'avaient pas répondu au traitement antérieur par un inhibiteur du TNF. Les patients qui recevaient des corticostéroïdes au moment de leur inscription étaient autorisés à arrêter progressivement ce traitement après la semaine 4.

Le **Tableau 60** résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 60 – Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité d'Humira chez des enfants atteints de colite ulcéreuse

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de filles)
M11-290	Phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, phase d'induction à double insu comparative avec placebo, phase d'entretien à double insu comparative avec placebo avant la modification 4, phase d'induction ouverte et phase d'entretien à double insu après la modification 4	Phase d'induction à double insu : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6; groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et placebo correspondant à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6 Phase d'induction ouverte : adalimumab à 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, à 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, à 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6 Phase d'entretien : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 1 sem. Groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 2 sem.; placebo correspondant en alternance Groupe placebo (avant la modification 4)	93	14,1 ± 2,99 ans (5 à 17)	54,8
		Sous-cutanée 52 semaines			

Durant la phase d'induction de l'étude, 77 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:2 pour recevoir le traitement par l'adalimumab en double insu à raison d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à raison de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la

semaine 2, ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2. Les 2 groupes ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6. Après une modification du plan de l'étude, les 16 patients restants inscrits à la phase d'induction ont reçu le traitement d'induction par l'adalimumab en mode ouvert à raison d'une dose de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme une diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport au début de l'étude) ont été à nouveau répartis de façon aléatoire et égale pour recevoir le traitement d'entretien en double insu à raison d'une dose de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Avant la modification du plan de l'étude, 12 autres patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo, mais n'ont pas été inclus dans l'analyse de confirmation de l'efficacité.

Les patients qui répondaient aux critères définissant la poussée de la maladie à la semaine 12 ou après la semaine 12 ont été répartis aléatoirement pour recevoir une nouvelle dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) ou de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) et ont continué de recevoir leur posologie respective pour le traitement d'entretien par la suite.

Résultats des études

Résultats relatifs à l'efficacité

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints de l'étude étaient la rémission clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme un score Mayo partiel ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 8 et la rémission clinique d'après le score Mayo total (définie comme un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8.

Les taux de rémission clinique d'après le score Mayo partiel obtenus à la semaine 8 dans chacun des 2 groupes ayant reçu un traitement d'induction par Humira en double insu et ces taux dans ces 2 groupes combinés ont été comparés aux taux obtenus chez les témoins externes ayant reçu le placebo (**Tableau 61**).

Tableau 61 – Rémission clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8

	Placebo (témoins externes)	Humira ^a Maximum de 160 mg à la semaine 0/placebo à la semaine 1	Humira ^{b,c} Maximum de 160 mg aux semaines 0 et 1	Groupes combinés - traitement d'induction par Humira ^c
Rémission clinique	19,83 %	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %) ^d	41/77 (53,2 %) ^d

- a. Humira à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1 et Humira à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.
- b. Humira à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.
- c. Ne comprend pas la dose d'induction d'Humira en mode ouvert à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.
- d. Signification statistique vs le placebo (témoins externes).

Remarque 1 : Les 2 groupes de traitement d'induction ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.

Remarque 2 : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 8 ont été considérés comme n'ayant pas atteint les valeurs du paramètre d'évaluation.

À la semaine 52, la rémission clinique d'après le score Mayo total, la réponse clinique d'après le score Mayo total (définie comme une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport au début de l'étude) et la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique ≤ 1) ont été évaluées chez les patients ayant répondu au traitement à la semaine 8. La rémission clinique d'après le score Mayo total a également été évaluée chez les patients en rémission à la semaine 8. Ces paramètres ont été évalués chez les patients ayant reçu Humira en double insu à raison d'une dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) administrée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Ces paramètres ont également été évalués dans les groupes combinés ayant reçu un traitement d'entretien en double insu (**Tableau 62**).

Tableau 62 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52

	Placebo (témoins externes)	Humira ^a Maximum de 40 mg toutes les 2 semaines	Humira ^b Maximum de 40 mg toutes les semaines	Groupes combinés - traitement d'entretien par Humira
Rémission clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	18,37 %	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %) ^c	23/62 (37,1 %) ^c
Réponse clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	26,10 %	19/31 (61,3 %) ^c	21/31 (67,7 %) ^c	40/62 (64,5 %) ^c
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	22,03 %	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %) ^c	28/62 (45,2 %) ^c
Rémission clinique chez les patients en rémission d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	14,79 %	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %) ^c	19/43 (44,2 %) ^c

a. Humira à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines.

b. Humira à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines.

c. Signification statistique vs le placebo (témoins externes).

Remarque : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui avaient été répartis aléatoirement pour recevoir un second traitement d'induction ou le traitement d'entretien ont été considérés comme des non-répondeurs pour les paramètres évalués à la semaine 52.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude ouverte de phase I à répartition aléatoire (M03-590) qui a été menée chez 295 volontaires adultes sains pour comparer la biodisponibilité, l'innocuité et la tolérabilité d'une dose unique d'Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) administrée par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen ou de la cuisse au moyen d'un stylo et au moyen d'une seringue préremplie, a révélé une biodisponibilité comparable pour le stylo et pour la seringue préremplie (**Tableau 63**).

Tableau 63 – Résumé et analyse statistique de la valeur des paramètres pharmacocinétiques d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) conditionné dans un stylo et d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) conditionné dans une seringue préremplie, après l’administration d’une dose unique par voie sous-cutanée (étude M03-590)

Adalimumab (1 x 40 mg) D’après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Humira à 40 mg/0,8 mL (stylo)^a	Humira à 40 mg/0,8 mL (seringue préremplie)	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC _T (mcg•h/mL)	2 239 2 446 (34)	2 381 2 538 (38)	94,0	86,3 à 102,4
ASC _{0-1 344} (mcg•h/mL)	2 249 2 454 (33)	2 390 2 544 (37)	94,1	86,5 à 102,5
ASC _i (mcg•h/mL)	2 372 2 636 (40)	2 564 2 798 (47)	92,5	84,3 à 101,5
C _{max} (mcg/mL)	4,52 4,815 (32)	4,63 4,815 (30)	97,8	91,5 à 104,4
T _{max} (jours)	-- 5,9 (54)	-- 6,3 (58)		
T _½ ^b (jours)	-- 5,8 (4,8)	-- 5,7 (4,8)		

a. Dose de 40 mg d’Humira administrée par voie sous-cutanée au moyen d’un auto-injecteur.

b. Exprimé sous forme de moyenne harmonique (pseudo écart-type).

Définitions : CV = coefficient de variation; ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max}; T_½ = demi-vie

Une étude de phase I à dose unique, à simple insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles (M10-867) a été menée chez 300 volontaires adultes sains pour évaluer le comportement pharmacocinétique, l’immunogénicité, l’innocuité et la tolérabilité d’une dose unique de 40 mg administrée par voie sous-cutanée de la préparation d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL), comparativement à la préparation d’Humira à 40 mg/0,4 mL (100 mg/mL). L’IC à 90 % du rapport des valeurs centrales de la C_{max} et du rapport des valeurs centrales de l’ASC_{0-1 344} (les paramètres d’évaluation définis par le protocole) a montré que les préparations d’Humira à 40 mg/0,4 mL (100 mg/mL) et à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) avaient une biodisponibilité comparable (**Tableau 64**).

Tableau 64 – Résumé et analyse statistique de la valeur des paramètres pharmacocinétiques d’Humira à 40 mg/0,4 mL (100 mg/mL) conditionné dans une seringue préremplie et d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL), conditionné dans une seringue préremplie, après l’administration d’une dose unique de 40 mg par voie sous-cutanée (étude M10-867)

Adalimumab (1 x 40 mg) D’après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Humira à 40 mg/0,4 mL (seringue préremplie)	Humira à 40 mg/0,8 mL (seringue préremplie)	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC _T (mcg•h/mL)	2 292 2 558 (38)	1 983 2 234 (39)	115,6	106,8 à 125,0
ASC _{0-1 344} (mcg•h/mL)	2 316 2 571 (38)	2 002 2 245 (38)	115,7	107,2 à 124,9
ASC _i (mcg•h/mL)	2 542 2 899 (43)	2 158 2 477 (44)	117,8	108,0 à 128,4
C _{max} (mcg/mL)	3,92 4,20 (32)	3,62 3,96 (36)	108,3	101,9 à 115,2
T _{max} (jours)	-- 7,0 (56)	-- 6,6 (54)		
T _½ ^a (jours)	-- 8,2 (6,6)	-- 6,4 (6,4)		

a. Exprimé sous forme de moyenne harmonique (pseudo écart-type).

Une étude de phase I à dose unique, à simple insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles (M15-328) a été menée chez 350 volontaires adultes sains pour évaluer le comportement pharmacocinétique, l’immunogénicité, l’innocuité et la tolérabilité de 2 doses de 40 mg de la préparation d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL), comparativement à une dose unique de 80 mg de la préparation d’Humira à 80 mg/0,8 mL (100 mg/mL) administrée par voie sous-cutanée. L’IC à 90 % du rapport des valeurs centrales de la C_{max} et du rapport des valeurs centrales de l’ASC_{0-1 344} (les paramètres d’évaluation définis par le protocole) a montré que les préparations d’Humira à 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) et à 80 mg/0,8 mL (100 mg/mL) avaient une biodisponibilité comparable.

Les valeurs de l’ASC_T (mcg•h/mL) étaient de 4 254 (moyenne géométrique) et de 4 557 (moyenne arithmétique) avec un coefficient de variation (CV) de 32 % suivant l’administration d’une injection sous-cutanée de 80 mg/0,8 mL (100 mg/mL) à l’aide d’une seringue préremplie (schéma à l’étude). Les valeurs d’ASC_T étaient de 3 968 (moyenne géométrique) et de 4 299 (moyenne arithmétique) avec un CV de 35 % suivant l’administration de 2 injections sous-cutanées de 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL) à l’aide d’une seringue préremplie (schéma témoin). Le rapport des moyennes géométriques de l’ASC_T en % concernant le schéma à l’étude et le schéma témoin était de 107,2 (IC à 90 % : 100,0 à 115,0). Les moyennes géométriques ont été calculées à l’aide de l’antilogarithme des moyennes des moindres carrés pour le logarithme de l’analyse de covariance.

Concernant les valeurs de l'ASC_{0-1 344} (mcg•h/mL), pour le schéma à l'étude, la moyenne géométrique était de 4 267, et la moyenne arithmétique (CV en %) était de 4 572 (32). Les valeurs de l'ASC_{0-1 344} pour le schéma témoin étaient une moyenne géométrique de 3 984 et une moyenne arithmétique (CV en %) de 4 310 (35). Le rapport des moyennes géométriques en % concernant le schéma à l'étude et le schéma témoin était de 107,1 (IC à 90 % : 99,9 à 114,8).

Concernant les valeurs de C_{max} (mcg/mL), pour le schéma à l'étude, la moyenne géométrique était de 7,08, et la moyenne arithmétique (CV en %) était de 7,45 (27). Les valeurs de C_{max} pour le schéma témoin étaient une moyenne géométrique de 6,51 et une moyenne arithmétique (CV en %) de 6,92 (27). Le rapport des moyennes géométriques en % concernant le schéma à l'étude et le schéma témoin était de 108,7 (IC à 90 % : 103,3 à 114,4).

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse.

Durant une des études menées sur la souris, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (solution physiologique avec tampon phosphate ou *PBS*) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et à l'aide de la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les souris traitées et témoins. L'examen morphopathologique n'a mis au jour aucune altération pertinente sur le plan toxicologique. La dose létale minimale d'adalimumab est supérieure à 898 mg/kg chez la souris.

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

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

On a tracé la courbe des concentrations plasmatiques d'adalimumab chez une souris de chaque groupe. Dans le groupe témoin et le groupe traité à raison de 1,6 mg/kg, la concentration plasmatique d'adalimumab était invariablement inférieure à 0,6 mcg/mL, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/mL à la 3^e semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; à compter de la 5^e semaine, l'adalimumab était indécélable dans ce dernier groupe. Dans celui qui avait reçu la dose de 786 mg/kg, on a relevé des concentrations atteignant 484 mcg/mL à la 3^e semaine et l'adalimumab est demeuré décelable en quantité mesurable jusqu'à 9 semaines après l'injection.

On a également évalué le délai de formation des AMAH chez une souris de chaque groupe. Les AMAH sont restés indécélables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant l'injection d'adalimumab. Grâce à une technique de dosage en double sandwich (à double antigène) (appelée *MAHA-1 assay* dans le rapport en anglais) sensible à l'effet inhibiteur de l'adalimumab dans le sang, on a décelé des AMAH dès la 5^e semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11^e semaine chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg, tandis que les AMAH sont restés indécélables durant toute l'étude chez la souris traitée à raison de 786 mg/kg, situation que l'on a attribuée à l'effet d'interférence du taux élevé d'adalimumab circulant. Le recours à une technique d'immunocapture directe (technique en sandwich, appelée *MAHA-2 assay* dans le rapport en anglais) moins sujette à ce type d'interférence a permis de détecter des AMAH à partir de la 5^e semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9^e et 13^e semaines chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. Une fois le comportement cinétique et les titres établis chez la souris échantillon de chaque groupe, on a analysé les AMAH à une dilution de 1:1 000 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 intraveineuse d'une dose unique d'adalimumab.

Durant l'étude menée chez le rat, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg; lot AF601 « Ex pool ») ou d'excipient témoin (PBS) dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et à l'aide de la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les rats traités et témoins. À l'autopsie, on a observé une splénomégalie légère ou modérée chez 3 mâles traités à raison de 898 mg/kg, et une légère splénomégalie chez 3 rats témoins. L'examen histopathologique des rates hypertrophiées a mis au jour une hématopoïèse extramédullaire modérée ou marquée. Ces altérations n'ont pas été imputées à l'administration d'adalimumab puisqu'elles sont survenues également chez des animaux témoins.

En résumé, l'adalimumab est bien toléré même à la plus forte dose qui puisse techniquement être employée et la dose létale minimale d'adalimumab injecté en dose unique est supérieure à 898 mg/kg chez la souris et le rat. L'adalimumab est immunogène chez la souris après l'injection intraveineuse d'une dose unique.

Toxicité chronique – Doses multiples

Souris (étude de 4 semaines)

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

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

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité ni altération du comportement liés au médicament. Le poids corporel et le gain pondéral sont restés dans la même fourchette chez les animaux traités et témoins pendant les périodes de traitement et de récupération.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique fondée sur les taux d'adalimumab dans les sérums regroupés, l'administration hebdomadaire de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg d'adalimumab par voie intraveineuse aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la $C_{\max}$ et des valeurs de l'ASC ($C_{\max}$: 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 1^{re} administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité significative chez les souris des 2 sexes dans tous les groupes traités. Le titre des AMAH a augmenté avec l'administration des doses suivantes. Des différences significatives ont été relevées entre les groupes qui recevaient les doses de 32,0 et 70,9 mg/kg ($p < 0,01$) et entre les groupes traités à raison de 32,0 et 157,2 mg/kg ($p < 0,01$), mais pas entre les groupes qui recevaient respectivement les 2 plus fortes doses ($p > 0,05$). Cette observation indique que l'on a détecté des AMAH après l'administration du produit à toutes les doses. Il est impossible d'établir si les différences observées après l'emploi de doses différentes sont dues à des interférences touchant le dosage des titres ou à de véritables différences d'immunogénicité.

Singe (étude de 4 semaines)

On a évalué le pouvoir toxique de l'adalimumab chez le macaque de Buffon dans le cadre d'une étude de 4 semaines. En tout, 32 singes (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes et ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg par injection intraveineuse (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab et l'excipient ont été injectés une fois par semaine à 5 reprises, les 1^{er}, 8^e, 15^e, 22^e et 29^e jours.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la C_{max} plasmatique et l'ASC relatives à l'adalimumab augmentent en proportion de la dose. Le volume de distribution centrale ($V_c = \text{dose}/C_{(0)}$) s'élevait à $39,7 \pm 7,9$ mL/kg (moyenne $\pm$ É.-T.). Les ASC consécutives à l'administration de doses uniques de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg s'établissaient respectivement à $201\,317 \pm 88\,835$, $359\,667 \pm 127\,283$ et $808\,900 \pm 200\,581$ mcg•h/mL. La demi-vie terminale s'établissait à $13,5 \pm 4,6$ jours et la clairance, à $0,20 \pm 0,07$ mL/h/kg. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance totale.

D'après les données immunohistochimiques, la population de cellules B CD21+ a baissé un peu dans les follicules de la rate des singes mâles traités à raison de 70,9 et 157,2 mg/kg. La coloration immunohistochimique du cytoplasme a permis de constater une baisse de la quantité d'IgG et d'IgM dans les centres germinatifs des follicules de la plupart des singes traités, peu importe la dose. On n'a pas observé de pareil changement dans les follicules des ganglions lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. On les a donc considérés liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques. Aucun dépôt de complexes immuns n'a été trouvé dans les reins, les poumons, le foie, la peau, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les muscles striés ou le cœur.

Singe (étude de 39 semaines)

On a mené une étude de 39 semaines afin d'évaluer le pouvoir toxique de l'adalimumab et le caractère réversible de tout effet toxique chez des macaques de Buffon. En tout, 32 animaux (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes qui ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab à raison de 32, 82,9 ou 214,8 mg/kg par injection intraveineuse hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

On n'a observé aucune différence significative entre les groupes traités et témoin quant aux signes cliniques de toxicité, au comportement ou à la consommation d'aliments pendant le traitement et la période de récupération. Le poids corporel des animaux traités à raison de 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la 4^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 statistique ($p \leq 0,01$) 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, le nombre des plasmocytes porteurs d'IgG ou d'IgM avait légèrement augmenté dans tous les compartiments de la rate. On a jugé que ces altérations étaient liées aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques.

D'après les résultats de l'étude toxicocinétique exposés dans le rapport MPF/EBB 9741, les concentrations plasmatiques et l'ASC relatifs à l'adalimumab avaient augmenté à l'état d'équilibre. Cinq minutes après l'administration de la dernière dose de 32, 82,9 et 214,8 mg/kg d'adalimumab, les $C_{\max}$ (moyenne $\pm$ É.-T.) 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, évaluée à partir des données obtenues pendant la phase de récupération chez 2 mâles et 2 femelles, s'établissait à $16,2 \pm 3,4$ jours. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance.

La distribution de l'adalimumab dans le compartiment vasculaire était importante dans les poumons, le foie et la peau après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg. Le cartilage des bronches a pris le colorant aux anticorps anti-adalimumab chez plusieurs des singes traités à raison de 32 mg/kg ou plus. L'adalimumab a atteint le compartiment vasculaire de la membrane synoviale, surtout après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg mais aussi chez un mâle traité à raison de 82,9 mg/kg.

La plupart des altérations immunohistochimiques observées dans les reins, la rate et les poumons se sont révélées réversibles. Cependant, la population cellulaire du thymus, qui avait baissé chez les mâles, ne s'est rétablie qu'en partie, sans atteindre la densité observée chez les animaux témoins après la période de récupération de 20 semaines. L'adalimumab était indécélable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

Cancérogénicité

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

Génotoxicité

Génotoxicité in vitro

On a étudié le pouvoir mutagène de l'adalimumab en menant le test d'Ames et l'essai de mutation inverse sur *Escherichia coli*. Ces tests visent à vérifier la capacité du produit testé à provoquer des mutations inverses dans certains loci bactériens. On a employé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, de même que la souche WP2 uvrA d'*E. coli*. La concentration d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool ») s'élevait à 0, 20, 100, 500, 2 500 et 5 000 mcg par boîte de Petri, et il y avait 3 boîtes par concentration testée. Chaque test comportait également l'emploi de substances témoins à réaction positive et d'un excipient témoin (PBS). Le test d'Ames a été réalisé suivant la méthode standard (directe) et la méthode comportant une incubation préalable en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique exogène (fraction S9 extraite du foie de rats traités par Aroclor 1254). Le résultat du test était jugé positif si la fréquence de mutation inverse était au moins 2 fois plus élevée dans les boîtes traitées que la fréquence spontanée observée dans les boîtes témoins (excipient témoin), si l'on pouvait établir un rapport dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les boîtes de Petri qui contenaient l'adalimumab à ceux qui contenaient l'excipient témoin, on n'a observé aucun effet bactériotoxique, comme la réduction de la croissance de fond des

souches His⁻ ou Trp⁻ et la baisse du nombre de révertants His⁺ ou Trp⁺. Le nombre de colonies mutantes n'a pas augmenté, peu importe les conditions expérimentales imposées aux souches de bactéries exposées au produit testé, tandis que l'on a observé la réaction attendue dans les boîtes témoins positifs et pas dans les boîtes témoins contenant l'excipient. Les résultats du test d'Ames et de l'essai de mutation inverse sur *E. coli* indiquent donc que l'adalimumab n'est pas mutagène.

Génotoxicité in vivo

On a étudié le pouvoir clastogène et antimitotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie intraveineuse en réalisant le test du micronoyau in vivo sur des souris NMRI. Les souris ont été réparties aléatoirement dans les 8 groupes suivants : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par groupe), 4 groupes expérimentaux (5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie intraveineuse une seule dose de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool »), à raison de 224,5, 449,0 ou 898 mg/kg (2 groupes à la plus forte dose); ou d'une de 2 substances témoins à pouvoir clastogène ou antimitotique reconnu, la cyclophosphamide, à raison de 20 mg (2 mâles et 3 femelles), ou la vincristine, à raison de 0,15 mg/kg (3 mâles et 2 femelles). Toutes les souris ont été sacrifiées 24 h après le traitement, sauf une des souris du groupe témoin (excipient) et une autre du groupe expérimental ayant reçu 898 mg/kg, qui ont été sacrifiées 48 h après le traitement.

Les préparations de moelle osseuse sur lame ont été colorées à l'éosinate de bleu de méthylène, puis au Giemsa. L'examen microscopique des préparations visait les paramètres suivants : nombre d'érythrocytes polychromes (EPC), nombre d'EPC contenant des micronoyaux (MN), nombre d'érythrocytes normochromes (ENC), nombre d'ENC contenant des MN, nombre de petits MN et nombre de gros MN. Le rapport EPC : ENC a été calculé. Le résultat du test était jugé positif si les critères suivants étaient remplis : augmentation liée à la dose et significative du nombre d'EPC contenant des MN 24 et (ou) 48 h après l'administration du produit, et proportion de cellules contenant des MN dépassant les plages des valeurs observées chez les animaux témoins négatifs et des valeurs témoins historiques négatives.

On n'a pas observé de différence significative entre les groupes exposés à l'adalimumab et les groupes témoins négatifs quant au nombre d'EPC et d'ENC contenant des MN, peu importe l'intervalle entre le traitement et le sacrifice. Cependant, le pourcentage de petits MN dans les EPC des animaux exposés à la cyclophosphamide et le pourcentage de gros MN dans les EPC des animaux exposés à la vincristine ont augmenté significativement plus que dans le groupe témoin exposé à l'excipient. Le rapport entre les EPC et les ENC se situait dans la plage des valeurs témoins pour tous les groupes traités; ce résultat incite à conclure à une érythropoïèse normale.

Les résultats obtenus indiquent que l'adalimumab n'a pas d'effet clastogène ou antimitotique. De plus, l'emploi de l'adalimumab chez les souris NMRI n'a entraîné aucune inhibition de l'érythropoïèse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez la guenon gravide, l'adalimumab passe dans le sérum du fœtus et le liquide amniotique suivant la même distribution que l'on pourrait attendre d'une IgG humaine chez la femme enceinte. Aucune manifestation de toxicité liée à l'emploi de l'adalimumab n'a été observée. La distribution de l'adalimumab dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **HUMIRA®**

adalimumab injectable

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

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

Si votre enfant prend Humira, l'information contenue dans ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS s'applique à lui également. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre Humira. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

Mises en garde et précautions importantes

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

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

- **Réactions allergiques :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par Humira, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été observés chez des patients traités par Humira. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la majorité étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et Humira n'est pas clair.
- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient Humira ou d'autres anti-TNF (aussi appelés inhibiteurs du TNF). Certains patients ayant reçu Humira ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes atteintes d'une forme plus grave de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez Humira ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. Des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont Humira; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui sont traités par 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 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 immédiatement. Il pourrait décider 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 Humira ou d'autres anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui utilisaient Humira ou d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, 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 la consommation d'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** : Dans certains cas, une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) a été observée chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on Humira?

Humira est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les patients âgés de 2 ans ou plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire chronique de la peau, douloureuse et évolutive, qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aîne;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Humira 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 atteints d'uvéïte non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant que le médecin leur prescrive Humira. 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, le médecin vous prescrira Humira pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Humira agit-il?

Humira est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. Humira se lie à une protéine bien précise, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha). Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée ou de psoriasis ont 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 composant les os, le cartilage, les articulations, le tube digestif et la peau. En se liant au TNF alpha, Humira réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Humira aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à accomplir vos 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, Humira contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Humira peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). Humira peut également aider à améliorer la productivité au travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

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

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

Humira aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Humira peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Humira peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Quels sont les ingrédients d'Humira?

Ingrédient médicamenteux : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, phosphate monosodique dihydraté, polysorbate 80, citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (ajouté au besoin, pour ajuster le pH) et eau pour préparations injectables.

Humira se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).
- Aucune des composantes de l’emballage ne contient de latex.
- Humira est également offert dans les formes posologiques suivantes :
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 10 mg d’adalimumab dans 0,1 mL de solution stérile (100 mg/mL), destinée à l’emploi uniquement chez les enfants.
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 20 mg d’adalimumab dans 0,2 mL de solution stérile (100 mg/mL), destinée à l’emploi uniquement chez les enfants.
- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 80 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 80 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL).

N’utilisez pas Humira dans les cas suivants :

Vous ne devez pas prendre Humira dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l’un ou l’autre des ingrédients d’Humira (voir la section Quels sont les ingrédients d’Humira?);
- vous avez une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s’est répandue dans tout l’organisme (état septique);
- vous souffrez d’insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Humira, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez 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 pourrait vous exposer au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Humira. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;
- si vous présentez des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- si vous présentez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Votre médecin devra vous examiner et réaliser un test cutané;
- si vous avez 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 d'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 Humira, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, parlez-en à votre médecin;
- si vous avez déjà présenté une lésion au foie ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou si vous êtes à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Humira;
- si vous avez des engourdissements ou des picotements, ou si vous avez souffert ou souffrez 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 d'insuffisance cardiaque;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- si vous devez recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Humira, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices actuelles;
- si vous prenez d'autres médicaments pour traiter 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 d'autres

médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par Humira. Il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez pour traiter d'autres maladies (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Humira;

- si vous prenez d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par Humira. Il est important d'informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez pour traiter d'autres maladies avant de commencer à prendre Humira;
- si vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

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

Autres mises en garde

Si vous avez été traitée par Humira durant votre grossesse, le risque d'infection chez votre nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'Humira que vous avez reçue pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez le médecin de votre nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez utilisé Humira pendant votre grossesse, afin qu'ils puissent déterminer quand votre nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Humira :

Vous ne devez pas prendre Humira avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia®);
- l'anakinra (Kineret®).

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

Comment Humira s'administre-t-il?

Humira s'administre par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle

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

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

Patients âgés de 2 ans ou plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Patients pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Humira est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- Patients pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Humira est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 10 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Humira.

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

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

Adultes atteints d'hidradénite suppurée :

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

Adultes atteints de psoriasis ou d'uvéïte :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg le même jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes

les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourrait augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrés en 1 seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est également offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

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

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourrait augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

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

- Enfants pesant moins de 30 kg : la dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.
- Enfants pesant 30 kg ou plus : la dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.
- Enfants pesant 40 kg ou plus : la posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Humira, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez compte de l'omission. Par la suite, administrez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Humira?

Lorsque vous prenez Humira, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Si vous présentez un des effets suivants, informez-en votre médecin tout de suite :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin 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 de la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection		✓	
FRÉQUENT			
Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée		✓	
Nausées		✓	
Pneumonie		✓	✓
Fièvre		✓	
Douleurs à l'abdomen	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
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)		✓	✓

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

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes atteint, posez-les à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé. Des médicaments sont parfois prescrits pour d'autres raisons que celles qui figurent dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Si vous avez des préoccupations au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. N'utilisez pas ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-866-8HUMIRA (1-866-848-6472).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (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 courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

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

Au besoin, par exemple lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver le stylo ou la seringue préremplie Humira à la température ambiante (température maximale de 25 °C ou 77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 14 jours.

Une fois que vous avez sorti le stylo ou la seringue préremplie Humira du réfrigérateur pour le ou la conserver à la température ambiante, vous devez l'utiliser dans les 14 jours, même si vous avez remis le stylo ou la seringue préremplie Humira au réfrigérateur. Vous devez jeter le stylo ou la seringue préremplie Humira si vous ne l'avez pas utilisé à l'intérieur de cette période de 14 jours. Il est recommandé de noter la date à laquelle vous avez sorti le stylo ou la seringue préremplie Humira du réfrigérateur.

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

Pour en savoir plus sur Humira :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-8HUMIRA (1-866-848-6472).

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 16 septembre 2022

Enbrel, Remicade, Cimzia, Simponi, Oencia et Kineret sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.

Directives d'utilisation
Pr HUMIRA®
(adalimumab injectable)
Seringue préremplie/stylo

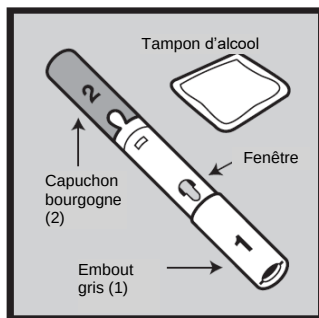
Les paragraphes suivants expliquent la manière d'injecter Humira. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin ou son assistant vous montrera la technique d'injection. Ne tentez pas d'injecter Humira tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après une démonstration de la bonne technique d'injection, vous ou une autre personne (p. ex., un professionnel de la santé, un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer Humira par injection. Le programme AbbVie Care (programme de soutien aux patients qui prennent Humira) est également mis à votre disposition si vous préférez qu'une infirmière pratique les injections.

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

Étape 1. Préparation

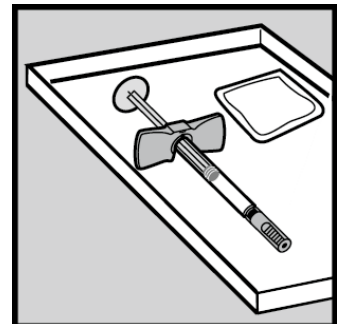
- Vous aurez besoin d'un tampon d'alcool et d'un tampon d'ouate ou d'une compresse de gaze (non compris dans la boîte d'Humira).
- Retirez un plateau de 1 dose contenant 1 stylo Humira ou 1 seringue Humira préremplie de la boîte que vous avez mise au réfrigérateur.
 - Attention de ne pas agiter ni d'échapper le stylo ou la seringue préremplie.
 - N'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie s'ils ont été exposés au gel ou laissés à la lumière directe du soleil.
 - Si vous utilisez le stylo, ne retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne qu'**immédiatement** avant l'injection.
- Disposez les articles suivants sur une surface plane et propre :

- un stylo Humira;
- un tampon d'alcool.



- OU -

- une seringue Humira préremplie;
- un tampon d'alcool.



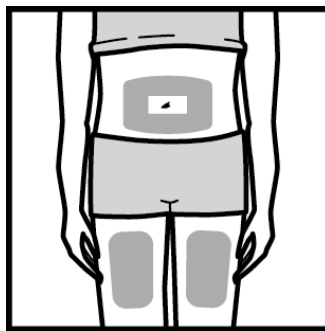
- Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour injecter Humira, appelez votre pharmacien. Utilisez seulement les articles fournis dans la boîte d'Humira (à l'exception du tampon d'alcool, du tampon d'ouate ou de la compresse de gaze qui ne sont pas compris dans la boîte d'Humira).

- Vérifiez que le nom du médicament (Humira) figure bien sur le plateau et le stylo ou la seringue préremplie.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur le stylo ou la seringue préremplie. Si la date est dépassée, n'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie.
- Assurez-vous que le liquide contenu dans le stylo ou la seringue préremplie est limpide et incolore. Si le liquide est trouble, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie.
- Ayez à portée de la main un contenant non perforable pour y jeter le stylo ou la seringue (avec l'aiguille) qui a servi à injecter le produit.

VOUS DEVEZ SUIVRE CES INSTRUCTIONS POUR VOTRE SÉCURITÉ.

Étape 2. Choix et préparation du point d'injection

- Lavez-vous les mains à fond.
- Choisissez une région sur le devant d'une cuisse ou sur le ventre. Si vous choisissez le ventre, n'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.
- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous injectez le médicament. Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 2,5 cm (1 pouce) d'un endroit où vous avez déjà injecté le médicament. **N'INJECTEZ PAS** Humira à un endroit où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure, ni sur une cicatrice ou des vergetures.
- Vous pourriez trouver utile de noter l'endroit où le médicament a été injecté les dernières fois.

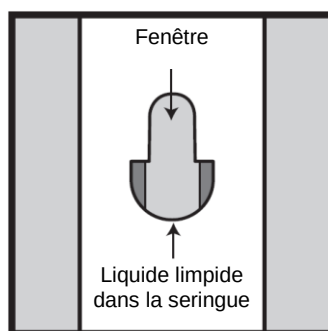


- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool en frottant d'un mouvement circulaire. Ensuite, **NE TOUCHEZ PAS** cet endroit avant d'injecter le médicament.

Étape 3. Préparation de la dose pour l'injection

Stylo Humira

- Tenez le stylo de façon que l'embout gris pointe vers le haut. Vérifiez par la fenêtre sur le côté du stylo que la solution est limpide et incolore. Si le liquide est trouble, coloré ou s'il contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo. N'utilisez pas le stylo s'il a été exposé au gel ou laissé à la lumière directe du soleil.



Seringue Humira préremplie

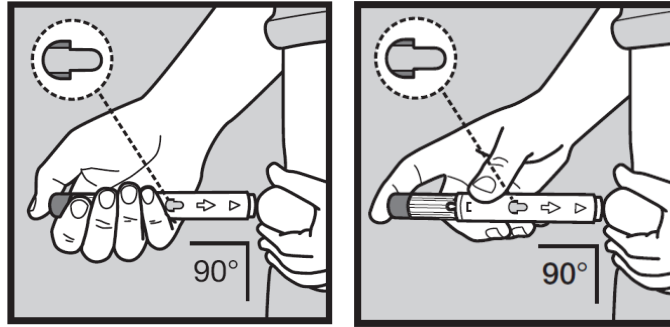
- Retirez le capuchon qui couvre l'aiguille, en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille avec vos doigts et de ne toucher aucune surface avec l'aiguille.
- Tournez la seringue de façon à ce que l'aiguille pointe vers le haut et enfoncez lentement le piston juste assez pour faire sortir l'air de la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

Étape 4. Injection d'Humira

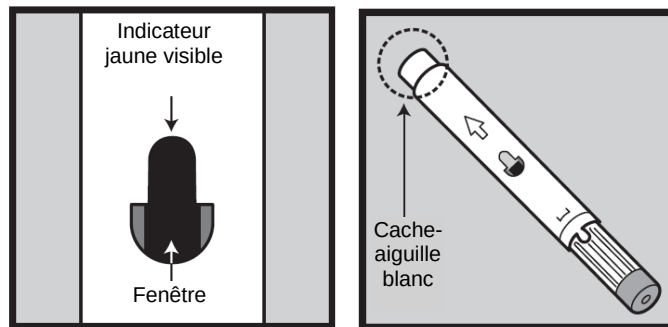
Stylo Humira

- Ne retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne qu'**immédiatement** avant l'injection.
- D'une main, tenez le corps central gris du stylo.
 - Placez votre main au milieu du stylo, de manière à ne couvrir ni l'embout gris (1) ni le capuchon bourgogne (2).
 - Tenez le stylo de façon que l'embout gris (1) pointe vers le haut.
- De l'autre main, retirez l'embout gris (1) en le tirant bien droit, sans le tourner, et jetez-le.
 - Vérifiez que le petit capuchon qui recouvre l'aiguille de la seringue a également été retiré.
 - Si quelques petites gouttes s'échappent de l'aiguille, cela est acceptable.

- Le cache-aiguille blanc qui recouvre l'aiguille devrait maintenant être visible. N'essayez pas de toucher à l'aiguille.
- **NE REMETTEZ PAS L'EMBOUT, car cela pourrait endommager l'aiguille.**
- Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.
- Retirez le capuchon de sécurité de couleur bourgogne (2) en le tirant bien droit, sans le tourner, pour découvrir le bouton d'injection de couleur bourgogne sur le dessus. Le stylo est maintenant prêt à être utilisé.
 - Notez que le stylo est activé dès que vous avez retiré le capuchon de sécurité (2) et que si vous appuyez sur le bouton d'injection, vous libérerez immédiatement le médicament.
 - N'appuyez pas sur le bouton d'injection bourgogne tant que vous n'avez pas bien positionné le stylo pour injecter le médicament.
 - **NE REMETTEZ PAS LE CAPUCHON DE SÉCURITÉ, car cela pourrait déclencher le mécanisme d'injection et libérer le médicament.**
- Tenez le stylo de sorte que vous voyez la fenêtre sur le côté du stylo. La présence de bulles dans la fenêtre est normale.
- De l'autre main, pincez délicatement une surface de peau assez importante que vous avez déjà désinfectée et tenez-la fermement. Vous injecterez le médicament dans la partie de la peau ainsi soulevée.
- Positionnez le cache-aiguille blanc à angle droit (90 °) et à plat sur la partie de la peau ainsi soulevée, la flèche sur le stylo orientée vers le point d'injection. Placez le stylo de sorte que vous ne vous piquerez pas les doigts avec l'aiguille lorsque vous injecterez le médicament.
- Avec votre index ou votre pouce, appuyez sur le bouton d'injection bourgogne pour amorcer l'injection.
 - Essayez de ne pas cacher la fenêtre du stylo.
 - Dès que vous appuyez sur le bouton d'injection, vous entendrez un « clic » fort vous indiquant que l'injection est amorcée. Vous sentirez une légère piqûre pendant que l'aiguille s'enfonce.
 - Continuez d'appuyer sur le bouton et de tenir le stylo en place en exerçant une pression continue pendant environ **10 secondes pour assurer l'injection de tout le médicament**. Une façon simple de procéder est de compter jusqu'à 10 après que vous aurez entendu le « clic ». Ne retirez pas le stylo pendant l'injection.
 - Il est important que vous mainteniez une pression continue contre le point d'injection pendant toute la durée de l'injection.



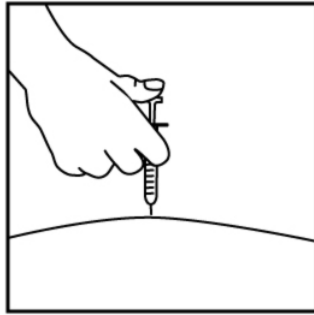
- Pendant l'injection, vous verrez un indicateur jaune avancer dans la fenêtre. L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune se sera immobilisé.
- Lorsque l'injection est terminée, retirez le stylo sans en changer l'angle. Le cache-aiguille blanc avancera automatiquement pour recouvrir l'aiguille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



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

Seringue Humira préremplie

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



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

Étape 5. Mise au rebut des fournitures

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues (y compris des stylos) usagées avec votre professionnel de la santé (médecin, infirmière ou pharmacien). **N'UTILISEZ JAMAIS** la même aiguille ou la même seringue plus d'une fois. Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues. **NE METTEZ JAMAIS d'aiguilles ou de seringues (y compris les stylos) usagées dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**
- Jetez les aiguilles et seringues (y compris les stylos) usagées dans un contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « *seringues usagées* ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban adhésif pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant suivant les instructions du

médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**

- Les tampons d'alcool utilisés peuvent être jetés à la poubelle, à moins d'instructions différentes du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. Le plateau et son couvercle peuvent être recyclés.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 16 septembre 2022

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **HUMIRA®**

adalimumab injectable

10 mg/0,1 mL de solution stérile (100 mg/mL) pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)*

20 mg/0,2 mL de solution stérile (100 mg/mL) pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)*

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

80 mg/0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL) pour injection sous-cutanée (seringue préremplie/style)

***Destiné à l'emploi uniquement chez les enfants**

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

Si votre enfant prend **Humira**, l'information contenue dans ces **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** s'applique à lui également. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre **Humira**. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

Mises en garde et précautions importantes

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

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

- **Réactions allergiques :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par Humira, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été observés chez des patients traités par Humira. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la majorité étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et Humira n'est pas clair.
- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient Humira ou d'autres anti-TNF (aussi appelés inhibiteurs du TNF). Certains patients ayant reçu Humira ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez votre médecin si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes atteintes d'une forme plus grave de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez Humira ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. Des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont Humira; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui sont traités par 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 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 immédiatement. Il pourrait décider 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 Humira ou d'autres anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui utilisaient Humira ou d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, 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 la consommation d'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 :** Dans certains cas, une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) a été observée chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on Humira?

Humira est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les patients âgés de 2 ans ou plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire chronique de la peau, douloureuse et évolutive, qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aîne;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Humira 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 atteints d'uvéïte non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant que le médecin leur prescrive Humira. 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, le médecin vous prescrira Humira pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Humira agit-il?

Humira est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. Humira se lie à une protéine bien précise, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha). Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée et de psoriasis ont 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 composant les os, le cartilage, les articulations, le tube digestif et la peau. En se liant au TNF alpha, Humira réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Humira aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à accomplir vos 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, Humira contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Humira peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). Humira peut également aider à améliorer la productivité au travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

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

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

Humira aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Humira peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Humira peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Quels sont les ingrédients d'Humira?

Ingrédient médicamenteux : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux : mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Humira se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 10 mg d'adalimumab dans 0,1 mL de solution stérile (100 mg/mL), destinée à l'emploi uniquement chez les enfants.

- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 20 mg d’adalimumab dans 0,2 mL de solution stérile (100 mg/mL), destinée à l’emploi uniquement chez les enfants.
- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 80 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 80 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (100 mg/mL).
- Aucune des composantes de l’emballage ne contient de latex.
- Humira est également offert dans les formes posologiques suivantes :
- Stylo uniservice de 1 mL prérempli contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).
- Seringue de verre uniservice de 1 mL préremplie contenant 40 mg d’adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

N’utilisez pas Humira dans les cas suivants :

Vous ne devez pas prendre Humira dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l’un ou l’autre des ingrédients d’Humira (voir la section Quels sont les ingrédients d’Humira?);
- vous avez une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s’est répandue dans tout l’organisme (état septique);
- vous souffrez d’insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Humira, afin d’aider à éviter les effets secondaires et d’assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez 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 pourrait vous exposer au risque d’effets secondaires graves pendant le traitement par Humira. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;

- si vous présentez des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- si vous présentez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Votre médecin devra vous examiner et réaliser un test cutané;
- si vous avez 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 d'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 Humira, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, parlez-en à votre médecin;
- si vous avez déjà présenté une lésion au foie ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou si vous êtes à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Humira;
- si vous avez des engourdissements ou des picotements, ou si vous avez souffert ou souffrez 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 d'insuffisance cardiaque;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- si vous devez recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Humira, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices actuelles;
- si vous prenez d'autres médicaments pour traiter 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 d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par Humira. Il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez pour traiter d'autres maladies (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Humira;
- si vous prenez d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par Humira. Il est important d'informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez pour traiter d'autres maladies avant de commencer à prendre Humira;

- si vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

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

Autres mises en garde

Si vous avez été traitée par Humira durant votre grossesse, le risque d'infection chez votre nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'Humira que vous avez reçue pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez le médecin de votre nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez utilisé Humira pendant votre grossesse, afin qu'ils puissent déterminer quand votre nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Humira :

Vous ne devez pas prendre Humira avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia®);
- l'anakinra (Kineret®).

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

Comment Humira s'administre-t-il?

Humira s'administre par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle

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

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

Patients âgés de 2 ans ou plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Patients pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Humira est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- Patients pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Humira est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 10 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Humira.

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

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou être divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Adultes atteints d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou être divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour.
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Adultes atteints de psoriasis ou d'uvéïte :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 80 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg.

Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg ou 2 injections de 80 mg) ou être divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections

de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg le même jour. À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourrait augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrés en 1 seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est également offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

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

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée (2 injections de 40 mg ou 1 injection de 80 mg), suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourrait augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

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

- Enfants pesant moins de 30 kg : la dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.
- Enfants pesant 30 kg ou plus : la dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.
- Enfants pesant 40 kg ou plus : la posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Humira, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez compte de l'omission. Par la suite, administrez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Humira?

Lorsque vous prenez Humira, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Il est possible que vous ressentiez moins de douleur au point d'injection en utilisant Humira à 40 mg/0,4 mL comparativement à Humira à 40 mg/0,8 mL.

Si vous présentez un des effets suivants, informez-en votre médecin tout de suite :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin 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'hydradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;
- alopecie (chute des cheveux);
- changements de la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection		✓	
FRÉQUENT			
Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée		✓	
Nausées		✓	
Pneumonie		✓	✓
Fièvre		✓	
Douleurs à l'abdomen	✓		
PEU FRÉQUENT			
Tuberculose		✓	✓
Autres infections graves		✓	✓
Troubles neurologiques		✓	✓
Appendicite		✓	✓
Caillots sanguins : douleurs à l'abdomen, douleurs à la poitrine,		✓	✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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)		✓	✓

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

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes atteint, posez-les à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé. Des médicaments sont parfois prescrits pour d'autres raisons que celles qui figurent dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Si vous avez des préoccupations au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. N'utilisez pas ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-866-8HUMIRA (1-866-848-6472).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (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 courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

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

Au besoin, par exemple lors de déplacements, vous avez la possibilité de conserver le stylo ou la seringue préremplie Humira à la température ambiante (température maximale de 25 °C ou 77 °F) pendant une seule période ne dépassant pas 14 jours.

Une fois que vous avez sorti le stylo ou la seringue préremplie Humira du réfrigérateur pour le ou la conserver à la température ambiante, vous devez l'utiliser dans les 14 jours, même si vous avez remis le stylo ou la seringue préremplie Humira au réfrigérateur. Vous devez jeter le stylo ou la seringue préremplie Humira si vous ne l'avez pas utilisé à l'intérieur de cette période de 14 jours. Il est recommandé de noter la date à laquelle vous avez sorti le stylo ou la seringue préremplie Humira du réfrigérateur.

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

Pour en savoir plus sur Humira :

Communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-8HUMIRA (1-866-848-6472).

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 16 septembre 2022

Enbrel, Remicade, Cimzia, Simponi, Orencia et Kineret sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.

Directives d'utilisation
Pr HUMIRA®
(adalimumab injectable)
Seringue préremplie/stylo

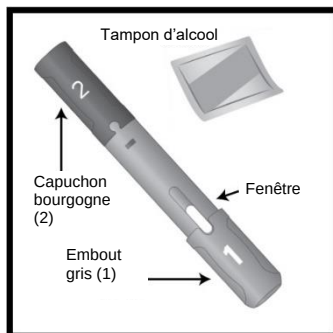
Les paragraphes suivants expliquent la manière d'injecter Humira. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin ou son assistant vous montrera la technique d'injection. Ne tentez pas d'injecter Humira tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après une démonstration de la bonne technique d'injection, vous ou une autre personne (p. ex., un professionnel de la santé, un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer Humira par injection. Le programme AbbVie Care (programme de soutien aux patients qui prennent Humira) est également mis à votre disposition si vous préférez qu'une infirmière pratique les injections.

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

Étape 1. Préparation

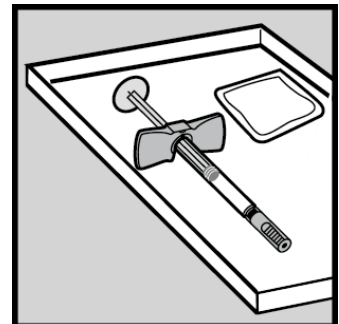
- Vous aurez besoin d'un tampon d'alcool et d'un tampon d'ouate ou d'une compresse de gaze (non compris dans la boîte d'Humira).
- Retirez un plateau de 1 dose contenant 1 stylo Humira ou 1 seringue Humira préremplie de la boîte que vous avez mise au réfrigérateur.
 - Attention de ne pas agiter ni d'échapper le stylo ou la seringue préremplie.
 - N'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie s'ils ont été exposés au gel ou laissés à la lumière directe du soleil.
 - Si vous utilisez le stylo, ne retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne qu'**immédiatement** avant l'injection.
- Disposez les articles suivants sur une surface plane et propre :

- un stylo Humira;
- un tampon d'alcool.



- OU -

- une seringue Humira préremplie;
- un tampon d'alcool.



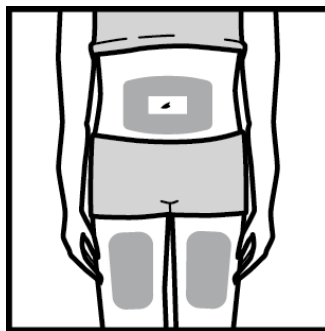
- Si vous n'avez pas tout ce qu'il faut pour injecter Humira, appelez votre pharmacien. Utilisez seulement les articles fournis dans la boîte d'Humira (à l'exception du tampon d'alcool, du tampon d'ouate ou de la compresse de gaze qui ne sont pas compris dans la boîte d'Humira).

- Vérifiez que le nom du médicament (Humira) figure bien sur le plateau et le stylo ou la seringue préremplie.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur le stylo ou la seringue préremplie. Si la date est dépassée, n'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie.
- Assurez-vous que le liquide contenu dans le stylo ou la seringue préremplie est limpide et incolore. Si le liquide est trouble, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo ou la seringue préremplie.
- Ayez à portée de la main un contenant non perforable pour y jeter le stylo ou la seringue (avec l'aiguille) qui a servi à injecter le produit.

VOUS DEVEZ SUIVRE CES INSTRUCTIONS POUR VOTRE SÉCURITÉ.

Étape 2. Choix et préparation du point d'injection

- Lavez-vous les mains à fond.
- Choisissez une région sur le devant d'une cuisse ou sur le ventre. Si vous choisissez le ventre, n'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.
- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous injectez le médicament. Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 2,5 cm (1 pouce) d'un endroit où vous avez déjà injecté le médicament. **N'INJECTEZ PAS** Humira à un endroit où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure, ni sur une cicatrice ou des vergetures.
- Vous pourriez trouver utile de noter l'endroit où le médicament a été injecté les dernières fois.



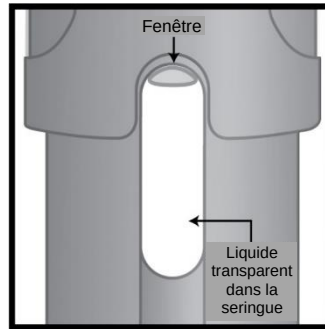
- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool en frottant d'un mouvement circulaire. Ensuite, **NE TOUCHEZ PAS** cet endroit avant d'injecter le médicament.

Étape 3. Préparation de la dose pour l'injection

Stylo Humira

- Tenez le stylo de façon que l'embout gris pointe vers le haut. Vérifiez par la fenêtre sur le côté du stylo que la solution est limpide et incolore. Si le liquide est trouble, coloré ou s'il contient

des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo. N'utilisez pas le stylo s'il a été exposé au gel ou laissé à la lumière directe du soleil.



Seringue Humira préremplie

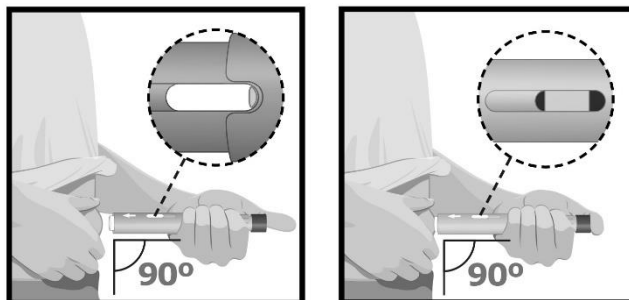
- Retirez le capuchon qui couvre l'aiguille, en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille avec vos doigts et de ne toucher aucune surface avec l'aiguille.
- Tournez la seringue de façon à ce que l'aiguille pointe vers le haut et enfoncez lentement le piston juste assez pour faire sortir l'air de la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

Étape 4. Injection d'Humira

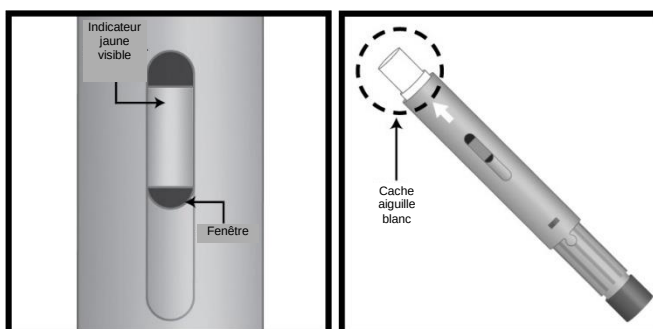
Stylo Humira

- Ne retirez l'embout gris et le capuchon bourgogne qu'**immédiatement** avant l'injection.
- D'une main, tenez le corps central gris du stylo.
 - Placez votre main au milieu du stylo, de manière à ne couvrir ni l'embout gris (1) ni le capuchon bourgogne (2).
 - Tenez le stylo de façon que l'embout gris (1) pointe vers le haut.
- De l'autre main, retirez l'embout gris (1) en le tirant bien droit, sans le tourner, et jetez-le.
 - Vérifiez que le petit capuchon qui recouvre l'aiguille de la seringue a également été retiré.
 - Si quelques petites gouttes s'échappent de l'aiguille, cela est acceptable.
 - Le cache-aiguille blanc qui recouvre l'aiguille devrait maintenant être visible. N'essayez pas de toucher à l'aiguille.
 - **NE REMETTEZ PAS L'EMBOUIT, car cela pourrait endommager l'aiguille.**
 - Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.

- Retirez le capuchon de sécurité de couleur bourgogne (2) en le tirant bien droit, sans le tourner, pour découvrir le bouton d'injection de couleur bourgogne sur le dessus. Le stylo est maintenant prêt à être utilisé.
 - Notez que le stylo est activé dès que vous avez retiré le capuchon de sécurité (2) et que si vous appuyez sur le bouton d'injection, vous libérerez immédiatement le médicament.
 - N'appuyez pas sur le bouton d'injection bourgogne tant que vous n'avez pas bien positionné le stylo pour injecter le médicament.
 - **NE REMETTEZ PAS LE CAPUCHON DE SÉCURITÉ, car cela pourrait déclencher le mécanisme d'injection et libérer le médicament.**
- Tenez le stylo de sorte que vous voyez la fenêtre sur le côté du stylo. La présence de bulles dans la fenêtre est normale.
- De l'autre main, pincez délicatement une surface de peau assez importante que vous avez déjà désinfectée et tenez-la fermement. Vous injecterez le médicament dans la partie de la peau ainsi soulevée.
- Positionnez le cache-aiguille blanc à angle droit (90 °) et à plat sur la partie de la peau ainsi soulevée, la flèche blanche sur le stylo orientée vers le point d'injection. Placez le stylo de sorte que vous ne vous piquerez pas les doigts avec l'aiguille lorsque vous injecterez le médicament.
- Avec votre index ou votre pouce, appuyez sur le bouton d'injection bourgogne pour amorcer l'injection.
 - Essayez de ne pas cacher la fenêtre du stylo.
 - Dès que vous appuyez sur le bouton d'injection, vous entendrez un « clic » fort vous indiquant que l'injection est amorcée. Vous sentirez une légère piqure pendant que l'aiguille s'enfonce.
 - Continuez d'appuyer sur le bouton et de tenir le stylo en place en exerçant une pression continue pendant environ **10 secondes pour assurer l'injection de tout le médicament**. Une façon simple de procéder est de compter jusqu'à 10 après que vous aurez entendu le « clic ». Ne retirez pas le stylo pendant l'injection.
 - Il est important que vous mainteniez une pression continue contre le point d'injection pendant toute la durée de l'injection.



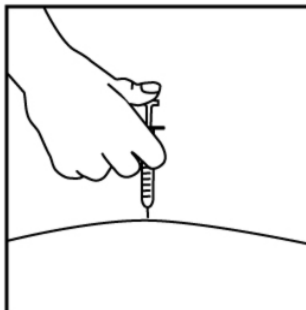
- Pendant l'injection, vous verrez un indicateur jaune avancer dans la fenêtre. L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune se sera immobilisé.
- Lorsque l'injection est terminée, retirez le stylo sans en changer l'angle. Le cache-aiguille blanc avancera automatiquement pour recouvrir l'aiguille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



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

Seringue Humira préremplie

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



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

Étape 5. Mise au rebut des fournitures

- Vous devez toujours vérifier les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues (y compris des stylos) usagées avec votre professionnel de la santé (médecin, infirmière ou pharmacien). **N'UTILISEZ JAMAIS** la même aiguille ou la même seringue plus d'une fois. Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues. **NE METTEZ JAMAIS d'aiguilles ou de seringues (y compris les stylos) usagées dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.**
- Jetez les aiguilles et seringues (y compris les stylos) usagées dans un contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « *seringues usagées* ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban adhésif pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**
- Les tampons d'alcool utilisés peuvent être jetés à la poubelle, à moins d'instructions différentes du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. Le plateau et son couvercle peuvent être recyclés.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 16 septembre 2022