



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Avril 2016

Médicament	adalimumab (Humira)
Indication	Le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou est intolérant au traitement classique, y compris les corticostéroïdes, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Solution à 40 mg/0,8 ml pour injection sous-cutanée
Date de l'avis de conformité	Le 21 novembre 2013
Fabricant(s)	AbbVie

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

La rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) et la maladie de Crohn sont deux formes distinctes de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). La rectocolite hémorragique se cantonne au côlon; l'inflammation provoque de la diarrhée, de la douleur et des selles sanguinolentes. La maladie se manifeste également par des signes et des symptômes extra-intestinaux, dont la fatigue et la perte de poids. Non traitée, l'inflammation se répand et peut causer des lésions à la tunique muqueuse de l'intestin, voire des complications potentiellement mortelles, notamment la perforation et la sepsie. L'inflammation chronique est un facteur de risque connu de cancer, et les personnes atteintes de rectocolite hémorragique présentent un risque accru de cancer du côlon.

La Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin estime à environ 233 000 le nombre de Canadiens et de Canadiennes aux prises avec une MICI et à 104 000 le nombre de personnes atteintes de rectocolite hémorragique. Plus de 10 200 nouveaux cas de MICI sont diagnostiqués chaque année (maladie de Crohn pour 5 700 et rectocolite hémorragique pour 4 500), une incidence de 0,7 %; dans 20 % à 30 % des cas, la MICI est diagnostiquée avant l'âge de 20 ans¹. Plusieurs classes de médicaments entrent en jeu dans le traitement de la rectocolite hémorragique, notamment les aminosalicylates, les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine [6-MP] et cyclosporine), les corticostéroïdes et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha. La plupart de ces médicaments entraînent des effets indésirables de taille qui peuvent avoir des conséquences à court ou à long terme.

Conformément à la posologie recommandée par Santé Canada, le médicament est administré en injection sous-cutanée à raison de 160 mg la semaine 0, de 80 mg la semaine 2 et de 40 mg toutes les deux semaines par la suite; l'adalimumab est employé seul ou associé à des médicaments d'usage courant dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Ceux-ci comprennent les aminosalicylates et les corticostéroïdes. Le traitement par l'azathioprine ou la 6-MP peut se poursuivre en parallèle au traitement par l'adalimumab. Celui-ci est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF, médiateur de l'inflammation; ainsi, l'adalimumab exerce un effet antiinflammatoire. Outre le traitement de la rectocolite hémorragique, il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis et de la maladie de Crohn².

Indication à l'étude
Le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou est intolérant au traitement classique, y compris la corticothérapie, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP).
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

L'objectif de la présente revue systématique consiste à évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'adalimumab en injection sous-cutanée aux doses recommandées dans le traitement de la rectocolite hémorragique évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou qui est intolérant au traitement classique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu menés auprès de personnes atteintes de rectocolite hémorragique modérée ou grave satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Deux, ULTRA 1 et ULTRA 2, sont des études de phase 3 entreprises pour le compte d'organismes de réglementation à l'échelle mondiale, alors que l'étude de Suzuki, de phase 3 également, se déroule exclusivement au Japon dans le but de répondre aux exigences du processus réglementaire japonais. Les trois études comparent l'adalimumab au placebo. La rémission clinique est le principal résultat d'intérêt des essais ULTRA 1 et ULTRA 2. L'essai ULTRA 1 comporte une phase à double insu de 8 semaines et se concentre sur l'induction de la rémission de la rectocolite hémorragique, son principal paramètre d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité étant la proportion de patients en rémission clinique en 8 semaines. L'essai ULTRA 2 examine l'induction de la rémission en 8 semaines et le maintien de la rémission jusqu'à 52 semaines; il comporte donc une phase à double insu de 52 semaines et ses deux principaux résultats d'intérêt sont la proportion de patients en rémission clinique en 8 semaines et la proportion de patients en rémission clinique au terme de 52 semaines. Les deux essais cliniques autorisent l'augmentation de la dose à compter de la semaine 12, d'une fréquence d'administration à toutes les deux semaines à une fréquence hebdomadaire, pour les patients qui ne répondent pas suffisamment au traitement dans la période d'induction de huit semaines. Enfin, l'étude de Suzuki compare l'adalimumab au placebo dans l'induction et le maintien de la rémission en 52 semaines. Les chercheurs précisent que toutes les analyses sont de nature exploratoire; il n'y a donc pas de résultat d'intérêt principal. Les trois essais cliniques sont multicentriques et parrainés par le fabricant.

Dans les études ULTRA 2 et Suzuki, les deux qui comportent une phase de traitement à double insu de 52 semaines, le taux d'abandons est élevé (38 % dans le groupe de l'adalimumab et 47 % dans le groupe du placebo de l'étude ULTRA 2, et 33 % dans le groupe de l'adalimumab et 24 % dans le groupe du placebo de l'étude de Suzuki). Dans l'essai ULTRA 2, l'analyse principale prévoit « l'imputation de non-réponse » aux abandons de traitement, c'est-à-dire que les patients qui cessent le traitement prématurément sont considérés comme n'y ayant pas répondu. Par conséquent, la proportion d'abandons dans le groupe du placebo, plus élevée que celle dans le groupe de l'adalimumab, peut avoir biaisé les résultats qui pencheraient pour l'adalimumab, étant donné que ces abandons sont vus comme des échecs thérapeutiques. Pour ce qui est de l'étude de Suzuki, le fait qu'elle ne compte que des Japonais est un aspect qui en limite la portée; la possibilité d'appliquer ses constatations au Canada est restreinte de ce fait. Il s'agit en outre d'une étude relativement de petite taille, où les analyses sont qualifiées « d'exploratoires » par le fabricant.

Efficacité

Principal résultat d'intérêt dans les essais ULTRA 1 et ULTRA 2, la rémission s'entend d'un score Mayo ≤ 2 sans sous-score > 1 . L'essai clinique ULTRA 1 étudie l'adalimumab employé selon deux schémas posologiques, mais la présente revue systématique se concentre sur le médicament utilisé à la posologie recommandée par Santé Canada, soit 160 mg la semaine 0, 80 mg la semaine 2 et 40 mg toutes les deux semaines par la suite. Les deux études évaluent la supériorité de l'adalimumab sur le placebo sous l'angle du principal résultat d'intérêt. Pour ce qui est de l'induction en 8 semaines, l'adalimumab se révèle statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients en rémission clinique dans l'essai ULTRA 1, soit 19 % comparativement à 9 % pour le placebo (différence de proportion de 9,2; intervalle de confiance [IC] à 95 % de [] ; $P = 0,031$) et dans l'essai ULTRA 2, soit 17 % comparativement à 9 % pour le placebo (différence de proportion de 7,1; IC à 95 % de 1,2 à 12,9; $P = 0,019$). Pour ce qui est du maintien de la rémission durant 52 semaines dans l'essai

clinique ULTRA 2, l'adalimumab est toujours statistiquement supérieur au placebo sous l'angle du principal résultat d'intérêt, la proportion de patients en rémission clinique étant de 17 % comparativement à 9 % pour le placebo (différence de proportion de 8,8; IC à 95 % de 2,8 à 14,5; $P = 0,004$). Dans l'étude de Suzuki, 10 % des patients traités par l'adalimumab et 11 % des patients prenant le placebo sont en rémission la semaine 8; il n'y a pas de mention de comparaison statistique. La semaine 52, la proportion de patients en rémission est plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo, et la différence est statistiquement significative (23 % contre 7 %, $P < 0,001$). Il faut savoir que toutes les analyses dans cette étude sont qualifiées d'exploratoires. Bien que les différences entre l'adalimumab et le placebo quant à la proportion de patients en rémission soient petites, le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue systématique estime qu'elles sont importantes dans la pratique clinique pour ces patients chez qui la suite logique dans la prise en charge sera vraisemblablement une colectomie, intervention qui changera leur vie.

Tel que nous l'avons mentionné déjà, les essais cliniques ULTRA 1 et ULTRA 2 autorisent l'augmentation de la dose, de 40 mg toutes les deux semaines à 40 mg toutes les semaines. Dans l'essai ULTRA 2, la dose augmente ainsi chez 27 % des patients traités par l'adalimumab et 34 % des patients prenant le placebo; l'étude durant 52 semaines, les patients sont suivis pendant cette période. L'analyse du sous-groupe de patients de l'essai ULTRA 2 chez qui la dose a augmenté (adalimumab à raison de 40 mg par semaine plutôt que 40 mg toutes les 2 semaines) indique que l'augmentation de la dose se traduit par un avantage clinique (12 % de ces patients en rémission). Notons que 34 % des patients sous placebo sont en rémission clinique après l'augmentation de la dose à l'adalimumab. La monographie du médicament préconise l'arrêt du médicament en l'absence de réponse en huit semaines.

La réponse clinique s'entend de la diminution du score Mayo complet de ≥ 30 % et de ≥ 3 points, et soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1 ou une diminution du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 . Dans l'essai clinique ULTRA 1, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab (55 %) et le placebo (45 %) quant à la réponse clinique la semaine 8 (différence de proportion de 10,0; IC à 95 % de [redacted]; $P = 0,107$). Dans l'essai ULTRA 2, 50 % des patients traités par l'adalimumab et 35 % des patients prenant le placebo manifestent une réponse clinique la semaine 8 et cette différence est statistiquement significative (différence de proportion de 15,6; IC à 95 % de [redacted]; $P < 0,001$). La semaine 52 dans l'essai clinique ULTRA 2, 30 % des patients traités par l'adalimumab et 18 % des patients du groupe du placebo présentent une réponse clinique et cette différence est elle aussi statistiquement significative (différence de proportion de 11,7; IC à 95 % de [redacted]; $P = 0,002$). Les taux de réponse clinique dans l'étude de Suzuki sont semblables à ceux dans l'essai ULTRA 2.

La qualité de vie est évaluée selon le questionnaire sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBDQ pour Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) et le questionnaire sur l'état de santé Short Form (36) Health Survey (SF-36). Les paramètres mesurés sont la variation moyenne du score aux deux instruments ainsi que la proportion de « sujets répondants » selon le questionnaire IBDQ (patients dont l'état s'améliore à un certain seuil). Le répondant est celui dont la note augmente de 16 points, limite inférieure de l'écart minimal d'importance clinique à cet instrument, qui va de 16 à 32 points. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sous l'angle des répondants IBDQ la semaine 8 entre l'adalimumab (61 %) et le placebo (58 %) dans l'essai ULTRA 1 (différence de proportion de 3,1; IC à 95 % de [redacted]; $P = 0,614$). L'essai ULTRA 2 fait état des différences de proportion entre l'adalimumab et le placebo les semaines 8 et 52; cependant, conformément au plan d'analyse statistique hiérarchique, l'analyse n'aurait pas dû être effectuée, car une analyse précédente dans la hiérarchie n'a pas débouché sur un résultat statistiquement significatif. Par conséquent, ces résultats au sujet des patients qui

répondent selon le questionnaire IBDQ devraient être considérés comme étant exploratoires. Dans l'essai ULTRA 2 la semaine 8, la différence de proportion entre l'adalimumab (58 %) et le placebo (46 %) est statistiquement significative (différence de proportion de 12,2; IC à 95 % de [redacted]; $P = 0,006$), et la semaine 52, les proportions sont de 26 % dans le groupe de l'adalimumab et de 16 % dans le groupe du placebo (différence de proportion de 9,7; IC à 95 % de 2,6 à 16,9; $P = 0,007$). Dans l'étude de Suzuki, il y a une différence statistiquement significative entre l'adalimumab et le placebo la semaine 52 (25 % contre 13 %), mais pas la semaine 8 (42 % contre 40 %). Toutes les analyses dans cette étude sont considérées comme étant exploratoires. Dans les essais ULTRA 1 et ULTRA 2, le questionnaire SF-36 est un paramètre de nature exploratoire. Dans l'essai ULTRA 1 sous cet angle, le score du sommaire de l'état physique du questionnaire SF-36 est statistiquement plus grand [redacted] ([redacted]) pour l'adalimumab que pour le placebo la semaine 8 (différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) [redacted]), [redacted] quant au sommaire de l'état mental du SF-36 la semaine 8 (DM MC [redacted]). Dans l'essai ULTRA 2 la semaine 8, on note [redacted] au sommaire de l'état physique du SF-36 ([redacted]) ou au sommaire de l'état mental du SF-36 (DM MC [redacted]) entre les groupes, [redacted] sommaire de l'état physique du SF-36 [redacted] (DM MC [redacted]), [redacted] sommaire de l'état mental du SF-36 (DM MC [redacted]). L'amélioration statistiquement significative est [redacted], étant donné que l'écart minimal d'importance clinique dans les deux volets du SF-36 va de 2,5 à 5.

Aucun participant n'a subi de colectomie durant la période de traitement des essais ULTRA 1 et ULTRA 2, et l'étude de Suzuki n'en rapporte aucune.

Aucune étude ne compare directement l'adalimumab à d'autres inhibiteurs du TNF dans le traitement de la rectocolite hémorragique et d'ailleurs il n'y en a pas en général qui compare directement des inhibiteurs du TNF entre eux. Cinq comparaisons indirectes du domaine public sont résumées à [l'annexe 7](#). Au vu des nombreuses limites et des constatations disparates de ces comparaisons, rien n'est certain quant à une différence entre les biomédicaments, y compris l'adalimumab, des points de vue de l'induction et du maintien de la rémission, de la réponse et de la cicatrisation muqueuse dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée ou grave.

Les résultats d'une étude de prolongation à long terme en mode ouvert (ULTRA 3) indiquent que la rémission se maintient pendant la période de suivi de quatre ans; l'on dénombre deux décès et un cas de tuberculose.

Effets néfastes

Dans les trois études examinées ici, la proportion de patients subissant un incident indésirable est du même ordre dans les groupes de l'adalimumab et du placebo. Dans l'essai ULTRA 2, la proportion de patients subissant un incident indésirable grave est semblable dans les deux groupes, tandis que dans l'essai ULTRA 1, 4 % du groupe de l'adalimumab et 8 % du groupe du placebo en subissent un; dans l'étude de Suzuki, ces proportions sont respectivement de 4 % et de 7 %. Les signes et symptômes de rectocolite hémorragique sont les incidents indésirables les plus fréquents, bénins ou graves.

La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables est de 5 % dans les deux groupes, adalimumab et placebo, de l'essai ULTRA 1, de 9 % dans le groupe de l'adalimumab et de 13 % dans le

groupe du placebo de l'essai ULTRA 2, et de 7 % dans le groupe de l'adalimumab et de 4 % dans le groupe du placebo de l'étude de Suzuki. Les signes et symptômes de rectocolite hémorragique sont le motif d'abandon le plus courant.

Les effets néfastes notables les plus courants sont les réactions au point d'injection et les infections. Les premières sont plus fréquentes avec l'adalimumab qu'avec le placebo dans les trois études; cependant, celles-ci n'ont pas la puissance nécessaire pour évaluer ces aspects. L'infection est le lot de 14 % des patients traités par l'adalimumab et de 16 % des patients prenant le placebo de l'étude ULTRA 1, de 45 % des patients traités par l'adalimumab et de 40 % des patients prenant le placebo de l'étude ULTRA 2 et de 19 % des patients traités par l'adalimumab comparativement à 16 % des patients prenant le placebo dans l'étude de Suzuki. Trois patients traités par l'adalimumab et deux prenant le placebo présentent une tumeur maligne, six patients traités par l'adalimumab et deux patients prenant le placebo manifestent une réaction d'hypersensibilité, et sept patients traités par l'adalimumab et trois prenant le placebo sont aux prises avec une infection opportuniste qui n'est pas la tuberculose. L'on dénombre un décès dû à la tuberculose dans le groupe de l'adalimumab de l'étude de Suzuki.

Place du médicament dans le traitement¹

De l'avis du clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, il y a effectivement un besoin thérapeutique à combler, plus précisément un traitement pour les patients en phase aiguë de la maladie qui ne répondent pas à la corticothérapie en 72 heures et qui ne sont pas admissibles au traitement par l'infliximab. Il y a également un besoin à combler en ce qui concerne les patients chez qui les anti-inflammatoires et les immunosuppresseurs ont échoué et qui sont intolérants à l'infliximab (réactions à la perfusion), chez qui l'infliximab a échoué, chez qui l'accès veineux est impossible ou qui ne peuvent se rendre à un établissement offrant le traitement. Toujours selon le clinicien expert, les patients des essais ULTRA 1 et ULTRA 2 sont représentatifs de ceux à qui l'on prescrirait l'adalimumab dans la pratique clinique. Donc, l'adalimumab pourrait combler ces besoins; de plus, parce qu'il s'administre en injection sous-cutanée, cela permettrait de contourner la perfusion intraveineuse.

L'efficacité de l'adalimumab en cas d'échec d'autres biomédicaments ou d'intolérance à ces médicaments demeure incertaine, et il est difficile de cerner la place exacte de l'adalimumab dans le traitement en l'absence d'études le comparant directement à d'autres biomédicaments. Selon le clinicien expert, l'infliximab demeure le premier choix dans le traitement du patient hospitalisé en phase aiguë de la maladie. Le choix du médicament dans la pratique clinique ambulatoire sera effectué en fonction de chaque cas.

L'on peut cesser le traitement par l'adalimumab chez un certain nombre de patients en rémission. En général, l'interruption de traitement est souvent une question de préférence du patient, selon le clinicien expert; la décision de cesser l'anti-TNF se fonde sur la gravité de la poussée initiale, et les critères sont fonction du score Mayo et des constats endoscopiques (score de 0).

Conclusion

Trois ECR à double insu sont conformes aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique; ils comparent l'adalimumab au placebo. L'essai clinique ULTRA 1 est une étude d'induction comprenant une phase à double insu de huit semaines suivie d'une phase en mode ouvert

¹La présente rubrique reprend l'essentiel de l'opinion du clinicien expert consulté par le PCEM dans le cadre de la revue systématique.

SOMMAIRE DU PCEM SUR HUMIRA UC

Paramètre	ULTRA 1	
	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg N = 130	Placébo N = 130
DM MC [IC à 95 %]		
Colectomie nécessaire, n (%)		
Semaine 8, patients	0 (0)	0 (0)
Période en mode ouvert jusqu'à semaine 52	0 (0)	0 (0)
Après dernière dose	4 (2)	8 (4)
Incidents indésirables (II)		
Patients subissant au moins 1 II, N (%)	112 (50)	108 (48)
Incidents indésirables graves (IIG)		
Patients subissant au moins 1 IIG, N (%)	9 (4)	17 (8)
ACEI (médicament)		
N (%)	12 (5)	12 (5)
Décès		
N (%)	0 (0)	0 (0)
Effets néfastes notables, n (%)		
Réaction au point d'injection	13 (6)	7 (3)
Infection	32 (14)	35 (16)
Réaction d'hypersensibilité	2 (1)	1 (< 1)
Tumeur maligne	0 (0)	2 (1)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AIT = analyse selon l'intention de traiter; DM = différence moyenne; DORP = dernière observation reportée prospectivement; ÉT = écart type; IBDQ = questionnaire Inflammatory Bowel Disease; IC = intervalle de confiance; INR = imputation de non-réponse; MC = par les moindres carrés.

^aComme le veut la méthode d'analyse en intention de traiter, les valeurs et les données manquantes sur la réponse ou la rémission et les valeurs manquantes après l'augmentation de la dose sont imputées en tant que non-réponse ou non-rémission.

^bBien que le plan d'analyse statistique hiérarchique ait prévu ce paramètre, l'analyse n'aurait pas dû être effectuée, car une analyse précédente dans la hiérarchie n'a pas débouché sur un résultat statistiquement significatif. Par conséquent, ces résultats au sujet des patients qui répondent selon le questionnaire IBDQ devraient être considérés comme étant exploratoires. Note : Rémission : les valeurs *P* dans la comparaison entre l'adalimumab et le placébo selon le test du chi carré (ou test exact de Fisher si ≥ 20 % des résultats correspondent au résultat théorique < 5).

Réponse clinique, IBDQ : la valeur *P* des différences entre les groupes selon le test du chi carré (ou test exact de Fisher si ≥ 20 % des résultats correspondent au résultat théorique < 5).

La réponse en vertu du questionnaire IBDQ désigne une augmentation ≥ 16 points du score initial.

Variation moyenne du score IBDQ : les valeurs *P* dans la comparaison entre adalimumab et placébo sont issues d'une analyse de covariance (ANCOVA) à un critère de classification où le traitement est un facteur et la valeur initiale une covariable.

SF-36 : les valeurs *P* dans la comparaison entre adalimumab et placébo sont issues d'une analyse ANCOVA à un critère de classification où le traitement est un facteur et la valeur initiale une covariable.

Sources : rapports d'étude clinique ULTRA 2³, Suzuki et coll.⁴

TABEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS – ÉTUDES D’INDUCTION ET DE MAINTIEN (PHASE À DOUBLE INSU DE 52 SEMAINES)

Paramètre	ULTRA 2		Suzuki 2014	
	Adalimumab N = 248	Placébo N = 246	Adalimumab N = 90	Placébo N = 96
Rémission				
Semaine 8, N (%)	41 (17)	23 (9)	(10)	(11)
Différence de proportion [IC à 95 %]	7,1 [1,2 à 12,9], <i>P</i> = 0,019			
Semaine 52, N (%)	43 (17)	21 (9)	(23)	(7)
Différence de proportion [IC à 95 %]	8,8 [2,8 à 14,5], <i>P</i> = 0,004		<i>P</i> = 0,001	
Réponse clinique				
Répondants, INR, semaine 8, N (%)	123 (50)	86 (35)	(50)	(35)
Différence de proportion [IC à 95 %]	15,6 [████████], <i>P</i> < 0,001		<i>P</i> = 0,044	
Répondants, semaine 52, INR, N (%)	75 (30)	47 (19)	(31)	(18)
Différence de proportion [IC à 95 %]	11,7 [████████], <i>P</i> = 0,002		<i>P</i> = 0,021	
IBDQ				
Répondants, semaine 8, N (%)	144 (58)	112 (46)	PÉ	PÉ
Différence de proportion [IC à 95 %]	12,2 [████████], <i>P</i> = 0,006 ^a		PÉ	PÉ
Répondants, semaine 52, N (%)	65 (26)	40 (16)	PÉ	PÉ
Différence de proportion [IC à 95 %]	9,7 [████████], <i>P</i> = 0,007 ^a		PÉ	PÉ
Moyenne initiale (ÉT)	128,0 N = 224	124,1 N = 224	PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 8 (ÉT)	28,7 (35,6) N = 224	19,7 (36,0) N = 224	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 52 (ÉT)	████████	████████	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
SF-36 – sommaire de l’état physique				
Moyenne initiale (ÉT)	████	████	PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 8 (ÉT)	████████	████████	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 52 (ÉT)	████████	████████	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
SF-36 – sommaire de l’état mental				
Moyenne initiale (ÉT)	████	████	PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 8 (ÉT)	████████	████████	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
Variation moyenne la semaine 52 (ÉT)	████████	████████	PÉ	PÉ
DM MC [IC à 95 %]	████████████████████		PÉ	PÉ
Colectomie nécessaire, n (%)				
Semaine 52, patients	0 (0)	0 (0)	PI	PI
Période de suivi	10 (4)	12 (5)	PI	PI

SOMMAIRE DU PCEM SUR HUMIRA UC

Paramètre	ULTRA 2		Suzuki 2014	
	Adalimumab N = 248	Placébo N = 246	Adalimumab N = 90	Placébo N = 96
Incidents indésirables (II)				
Patients subissant au moins 1 II, N (%)	213 (83)	218 (84)	40 (44)	45 (47)
Incidents indésirables graves (IIG)				
Patients subissant au moins 1 IIG, N (%)	31 (12)	32 (12)	4 (4)	7 (7)
ACEI (médicament)				
N (%)	23 (9)	34 (13)	6 (7)	4 (4)
Décès				
N (%)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)
Effets néfastes notables, n (%)				
Réaction au point d'injection	31 (12)	10 (4)	7 (8)	2 (2)
Réaction d'hypersensibilité	4 (2)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Tumeur maligne	2 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Infection	116 (45)	103 (40)	17 (19)	15 (16)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DM = différence moyenne; ÉT = écart type; IBDQ = questionnaire Inflammatory Bowel Disease; INR = imputation de non-réponse; MC = par les moindres carrés; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; TNF = facteur de nécrose tumorale.

³Bien que le plan d'analyse statistique hiérarchique ait prévu ce paramètre, l'analyse n'aurait pas dû être effectuée, car une analyse précédente dans la hiérarchie n'a pas débouché sur un résultat statistiquement significatif. Par conséquent, ces résultats au sujet des patients qui répondent selon le questionnaire IBDQ devraient être considérés comme étant exploratoires. Note : Rémission clinique : la valeur *P* dans la comparaison entre les groupes d'intervention est calculée selon le test CMH (stratification selon traitement antérieur par un anti-TNF ou jamais traité par un anti-TNF).

Réponse clinique, IBDQ : la valeur *P* des différences entre les groupes selon le test du chi carré (ou test exact de Fisher si $\geq 20\%$ des résultats correspondent au résultat théorique < 5).

La réponse en vertu du questionnaire IBDQ désigne une augmentation ≥ 16 points du score initial.

Variation moyenne du score IBDQ : les valeurs *P* dans la comparaison entre adalimumab et placébo sont issues d'une analyse de covariance (ANCOVA) à un critère de classification où le traitement est un facteur et la valeur initiale une covariable.

SF-36 : les valeurs *P* dans la comparaison entre adalimumab et placébo sont issues d'une analyse ANCOVA à un critère de classification où le traitement est un facteur et la valeur initiale une covariable.

Sources : rapports d'étude clinique ULTRA 2³, Suzuki et coll.⁴