

# Médicament émergent

## ADALIMUMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 42 MAI 2003

### Dénomination générique

(commerciale) : Adalimumab (Humira<sup>MC</sup>) - auparavant D2E7

**Fabricant :** Les Laboratoires Abbott

**Indication :** Aux États-Unis, l'adalimumab est indiqué dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée ou grave, en cas de réponse insuffisante à au moins un antirhumatismal modifiant l'évolution de la maladie (AMEM). Le médicament est également indiqué dans l'inhibition de la progression des lésions structurales inhérentes à la PR. Il peut être utilisé seul ou en combinaison avec le méthotrexate ou un autre AMEM<sup>1</sup>.

**État actuel :** Le 31 décembre 2002, la FDA aux États-Unis a autorisé la commercialisation d'adalimumab, lequel a été lancé sur le marché au début de janvier 2003<sup>2</sup>. Du point de vue réglementaire, on ne connaît pas l'état de l'adalimumab au Canada.

**Description :** L'adalimumab est un anticorps IgG<sub>1</sub> monoclonal humain recombinant qui inhibe de façon spécifique le facteur humain de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), cytokine jouant un rôle de premier plan dans les processus inflammatoire et immunitaire<sup>1,3</sup>. L'adalimumab bloque l'interaction entre le TNF- $\alpha$  et les récepteurs p55 et p75. Aux États-Unis, il est offert en seringues préremplies de 40 mg et en flacons de verre de 2 mL contenant 40 mg du médicament. L'adalimumab est administré chaque semaine ou aux deux semaines en injection sous-cutanée.

**Traitements existants :** Dans la prise en charge de la PR, les options thérapeutiques actuelles comprennent les AMEM classiques, soit le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine, la pénicillamine, les sels d'or, la cyclosporine, le cyclophosphamide et le chlorambucil.

La catégorie des AMEM compte également trois autres agents biologiques utilisés dans le traitement de la PR (l'infliximab, l'éta nercept et l'anakinra). L'infliximab est un anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$  chimérique (75 % séquence peptidique humaine et 25 % séquence peptidique murine), alors que l'éta nercept est une protéine artificielle recombinante fusionnant le récepteur p75 humain du TNF au fragment Fc de l'immunoglobuline humaine GI. Ces deux médicaments contrecarrent les effets du TNF- $\alpha$ . Pour sa part, l'anakinra est un antagoniste recombinant des récepteurs de l'interleukine-1 humaine, qui empêche l'interleukine-1 de stimuler la synthèse des cytokines médiatrices de l'inflammation dans le liquide synovial (à l'origine des lésions articulaires de la PR).

**Coût :** Aux États-Unis, le coût de l'approvisionnement d'un mois dépasse quelque peu les 1 100 \$US, ce qui s'apparente au coût de l'infliximab<sup>4</sup>. Le coût du produit au Canada n'est pas disponible à l'heure actuelle.

# Médicament émergent

## ADALIMUMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



**Données probantes :** Dix-sept essais cliniques, dont quatre à répartition aléatoire et contrôlés comptant plus de 2 000 personnes, démontrent l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab. Dans les quatre études randomisées, l'adalimumab est utilisé en combinaison avec le méthotrexate (deux essais), un autre AMEM (un essai) ou en monothérapie (un essai). Les résultats de tous ces essais cliniques sont présentés dans le document de demande d'homologation à la FDA<sup>5</sup>.

***Adalimumab associé au méthotrexate :*** Deux essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab en injection sous-cutanée aux deux semaines en association avec le méthotrexate chez des personnes souffrant de PR confirmée.

Dans l'un d'eux, 271 personnes souffrant de PR (dose moyenne de méthotrexate de 16,8 mg/kg par semaine)<sup>6</sup> sont réparties de façon aléatoire à la suite d'une période d'élimination de quatre semaines dans les groupes de l'adalimumab à la dose de 20 mg, de 40 mg ou de 80 mg et du placebo en injection sous-cutanée aux deux semaines. À la 24<sup>e</sup> semaine, l'évaluation de l'efficacité selon l'indice ACR20 (American College of Rheumatology), principal critère de jugement de l'étude, indique qu'une réponse se manifeste dans respectivement 48 %, 67 %, 66 % et 13 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg, 40 mg, 80 mg et du placebo ( $p < 0,001$ ).

Une réponse selon l'indice ACR50 est observée chez respectivement 33 %, 54 %, 41 % et 7 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg, 40 mg et 80 mg et du placebo ( $p < 0,001$ ). Quant à la réponse selon l'indice ACR70, elle se manifeste chez respectivement 10 %, 24 %, 19 % et 3 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg, 40 mg, 80 mg et du placebo ( $p = 0,020$ ). L'adalimumab est bien toléré; on compte neuf abandons dans le groupe du placebo et dans les groupes de l'adalimumab. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est une réaction au point d'injection (15,3 % dans les groupes de l'adalimumab contre 3,2 % dans le groupe du placebo).

L'autre essai randomisé a recruté 619 personnes atteintes de PR présentant une réponse insuffisante au méthotrexate (dose moyenne de méthotrexate de 16,6 mg/kg par semaine); à la suite d'une période d'élimination de quatre semaines, les patients sont répartis de façon aléatoire dans les groupes de l'adalimumab à la dose de 40 mg aux deux semaines et de 20 mg par semaine et du placebo en injection sous-cutanée pendant 52 semaines<sup>1</sup>. Les principaux critères de jugement de l'efficacité sont 1) la réponse selon l'indice ACR20 à la 24<sup>e</sup> semaine, 2) le changement du score radiographique total modifié Sharp à la semaine 52 et 3) le changement de l'indice d'incapacité (HAQ) à la semaine 52<sup>5</sup>.

À la semaine 24, la réponse selon l'indice ACR20 (American College of Rheumatology), principal paramètre d'intérêt de l'étude, se manifeste chez respectivement 61 %, 63 % et 30 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg et à 40 mg aux deux semaines et du placebo

# Médicament émergent

## ADALIMUMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



( $p < 0,001$ ). Quant à la réponse selon l'indice ACR50, elle est observée chez respectivement 41 %, 39 % et 10 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg, à 40 mg aux deux semaines et du placebo ( $p < 0,001$ ). Enfin, la réponse selon l'indice ACR70 est présente chez respectivement 18 %, 21 % et 3 % des personnes des groupes de l'adalimumab à 20 mg, à 40 mg aux deux semaines et du placebo ( $p < 0,001$ ). Des réponses du même ordre se manifestent à la semaine 52<sup>5</sup>.

À la suite d'un an de traitement, le décompte des lésions articulaires détectées en vertu du score radiologique modifié Sharp (moyenne, +/- ET) s'abaisse dans les groupes de l'adalimumab à 20 mg et à 40 mg aux deux semaines comparativement au groupe du placebo [de 0,8 (4,9), de 0,1 (4,8) et de 2,7 (6,8) respectivement ( $p < 0,001$ )]. Les chercheurs constatent également un écart statistiquement significatif de l'incapacité après un an, comme l'illustre l'indice d'incapacité HAQ<sup>5</sup>.

**Adalimumab combiné à un AMEM en dose stable :** Un essai clinique randomisé et à double insu évalue l'innocuité de l'adalimumab chez 636 personnes qui n'ont jamais pris d'AMEM ou qui sont soumises à une thérapie rhumatologique à dose stable depuis au moins 28 jours. Les participants sont répartis au hasard dans les groupes de l'adalimumab à raison de 40 mg ou du placebo, administrés aux deux semaines pendant 24 semaines. Le principal objectif de l'étude consiste à déterminer le schéma d'innocuité de l'adalimumab par rapport au placebo lorsqu'il est utilisé en milieu clinique. Les chercheurs n'observent pas de différence remarquable entre les deux groupes d'intervention sur le plan de la fréquence des EI graves ou mettant la vie en péril, ou des EI graves et des décès. Une réponse correspondant à l'indice ACR20 se manifeste chez respectivement 53 % et 35 % des groupes de l'adalimumab et du placebo ( $p < 0,001$ ).

**Adalimumab en monothérapie :** Un essai clinique comptant 544 personnes souffrant de PR réfractaires à au moins un AMEM répartit de façon aléatoire les participants dans les groupes du placebo et de l'adalimumab à la dose de 20 mg et de 40 mg par semaine et aux deux semaines pendant 26 semaines, à la suite d'une période d'élimination de quatre semaines<sup>1</sup>. L'usage d'AMEM était interdit, alors qu'un corticostéroïde en dose quotidienne maximale stable équivalant à 10 mg de prednisolone était permis. L'affectation des participants n'a pas été dissimulée aux chercheurs<sup>5</sup>.

À la suite d'une période de six mois, la réponse selon l'indice ACR20 s'est manifestée chez respectivement 33 %, 38 %, 43 %, 54 % et 20 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg aux deux semaines, à 20 mg par semaine, à 40 mg aux deux semaines, à 40 mg par semaine et du placebo. Les taux de réponse selon l'indice ACR50 sont respectivement de 19 %, 21 %, 22 %, 35 % et 8 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg aux deux semaines, 20 mg par semaine, 40 mg aux deux semaines, 40 mg par semaine et du placebo. Enfin, la réponse selon l'indice ACR70 est présente chez respectivement 9 %, 10 %, 10 %, 10 % et 10 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg aux deux semaines, 20 mg par semaine, 40 mg aux deux semaines, 40 mg par semaine et du placebo.

# Médicament émergent

## ADALIMUMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



12 %, 18 % et 2 % des groupes de l'adalimumab à 20 mg aux deux semaines, 20 mg par semaine, 40 mg aux deux semaines, 40 mg par semaine et du placebo ( $p < 0,05$  s'agissant des indices ACR20, ACR50 et ACR70)<sup>5</sup>.

Les participants soumis à l'administration d'adalimumab à la quinzaine présentent un taux élevé d'anticorps humain anti-immunoglobuline humaine, et cette manifestation est associée à une fréquence réduite de la réponse selon l'indice ACR20<sup>5</sup>.

### Effets indésirables :

Les essais cliniques mentionnés plus haut ne font pas état d'une diminution des effets indésirables graves. Durant les périodes à double insu et contrôlées par placebo des études appropriées et de structure rigoureuse, 151 personnes traitées par l'adalimumab (11 %) sur les 1 380 et 60 personnes traitées par le placebo (9 %) sur les 690 ont éprouvé au moins un effet indésirable grave.

Bien que rares, trois incidents graves se sont produits à une fréquence plus élevée dans les groupes de l'adalimumab que dans les groupes du placebo, comme en font foi les données regroupées des trois essais : la mort, une tumeur maligne du système immunitaire (particulièrement les lymphomes) et l'infection (grave ou non)<sup>5</sup>. Ainsi, dix lymphomes ont été diagnostiqués parmi les 2 468 personnes souffrant de PR traitées par l'adalimumab dans le cadre des essais cliniques d'une durée médiane de 24 mois pendant le programme d'utilisation clinique, alors qu'aucun ne s'est manifesté chez les patients traités par le placebo. De même, une infection grave, définie comme étant une infection nécessitant l'hospitalisation ou l'utilisation d'antibiotiques en administration parentérale, est apparue chez 34 (3 %) personnes des 1 380 traitées par l'adalimumab et chez sept personnes (1 %) des 690 traitées par le placebo. Par suite de la normalisation de ces taux (redressement selon l'âge en vertu de la fréquence escomptée d'après les données historiques), il a été impossible de déceler un écart notable entre les personnes traitées par l'adalimumab et les personnes sous placebo.

Au nombre des effets indésirables remarquables, mentionnons la toxicité neurologique (troubles de démyélinisation) et un syndrome apparenté au lupus. Une réaction au point d'injection (érythème, douleur, enflure, saignement) a été signalée par près de 20 % des personnes traitées par l'adalimumab (comparativement à 14 % des personnes sous placebo). Les réactions provoquant le plus fréquemment l'interruption thérapeutique sont l'érythème, l'éruption cutanée et la pneumonie<sup>1,3</sup>.

### Commentaire :

Il est difficile de préciser la place de l'adalimumab dans le traitement de la PR puisque les renseignements disponibles sont limités. Advenant qu'il soit possible de généraliser les données issues des études, on pourrait affirmer que l'adalimumab sera vraisemblablement utilisé dans la PR à la suite d'une réponse insuffisante ou de l'échec d'un AMEM.



Plusieurs aspects de l'emploi de l'adalimumab devront être examinés de façon approfondie par les gestionnaires de régime d'assurance-médicaments et les décideurs, notamment le coût du médicament et les répercussions des effets indésirables sur l'utilisation des services de santé. La vigilance s'impose également à l'égard d'un « glissement éventuel de la prescription », soit la prescription d'une dose plus élevée ou d'une fréquence plus rapprochée que la posologie actuellement recommandée par le fabricant.

Reste à savoir si l'adalimumab offre des avantages par rapport à l'étanercept, l'infliximab ou l'anakinra. Pour le moment, aucun écart sur les plans de l'efficacité et l'innocuité n'a été observé de façon indirecte entre ces médicaments. Notons que l'adalimumab peut être auto-administré en injection sous-cutanée, tandis que l'infliximab doit être administré par la voie intraveineuse. De plus, l'adalimumab est un anticorps complètement humain, alors que l'infliximab est de nature chimérique (75 % humain/25 % murin). Par contre, la portée clinique de cette différence est indéterminée. D'autre part, l'étanercept et l'anakinra peuvent également être administrés en injection sous-cutanée, mais leur fréquence d'administration est plus élevée que celle de l'adalimumab. Pour être en mesure de tirer des conclusions valides quant à l'efficacité pratique relative de ces agents, il est nécessaire d'effectuer des essais cliniques comparatifs.

### Références :

1. **Humira™ (adalimumab)** [product monograph]. Rev. North Chicago (IL): Abbott Laboratories; 2003 Jan. Available: <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf> (accessed 2003 Jan 17).
2. FDA approves new therapy for rheumatoid arthritis. **FDA Talk Paper** 2002;T02-59. Available: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01186.html> (accessed 2003 Jan 17).
3. Adalimumab [Drugdex drug evaluations]. In: Hutchison TA, Shahan DR, editors. **DRUGDEX® System**. Greenwood Village (CO): MICROMEDEX (Edition expires 3/2003).
4. Price S. **Abbott offering free Humira**. Washington: Pharmacist.com; 2003 Jan 7. Available: [http://www.pharmacist.com/articles/h\\_ts\\_0187.cfm](http://www.pharmacist.com/articles/h_ts_0187.cfm) (accessed 2003 Jan 20).
5. Kress S. **Clinical review: Abbott, biologic licensing application STN 125057. Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis**. Rockville (MD): Immunology and Infectious Diseases Branch, Center for Biologics Evaluation and Research; 2002. Available: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_C--HUMIRA.Med.Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf).
6. Keystone E, Weinblatt M, Furst D, Weisman M, Moreland L, Birbara C, et al. The ARMADA trial: a double-blind placebo controlled trial of the fully human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in patients with active RA on methotrexate therapy (MTX) [abstract]. **Arthritis Rheum** 2001;44(Suppl):S213.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)