

Adalimumab (Humira^{md})

Informations sur l'arthrite rhumatoïde

L'arthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire qui affecte environ 1% de la population. Cette maladie est plus fréquemment observée chez les femmes et les personnes âgées entre 40 et 70 ans. La douleur, la rigidité ainsi que le gonflement des articulations entraînant des déformations et une diminution des capacités fonctionnelles sont les symptômes prédominants de cette maladie.⁽¹⁾ Ces symptômes seraient causés par l'inflammation de la paroi synoviale des articulations.⁽²⁾ Les cytokines inflammatoires, dont fait partie le facteur de nécrose tumorale (FNT α), sont présentes en concentration élevées dans le liquide et les tissus synoviaux atteints.^(1,3)

Identification du médicament discuté

L'adalimumab (Humira^{md}) appartient à la classe des médicaments inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α .⁽⁴⁾ Ce médicament fait partie des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) et il est indiqué dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Humira^{md} est commercialisé par la compagnie Abbott et est disponible au Canada depuis septembre 2004.⁽⁵⁾ Il est inscrit à la liste des médicaments d'exception du régime général de la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) depuis octobre 2005.⁽⁶⁾ Les

critères de remboursement sont présentés au tableau I.

Indication/posologie

L'adalimumab est indiqué chez les patients adultes souffrant d'arthrite rhumatoïde, modérée ou sévère, qui n'ont pas eu une réponse satisfaisante à un ou plusieurs médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.⁽⁵⁾ Les ARMM incluent, pour n'en nommer que quelques uns : l'hydroxychloroquine, le methotrexate, le leflunomide et l'azathioprine. Les anti-inflammatoires ne sont pas considérés comme des ARMM.⁽²⁾

Tout comme les autres agents biologiques (etanercept et infliximab), l'adalimumab s'administre par voie parentérale. La posologie d'adalimumab dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde est de 40mg SC aux 2 semaines.

L'utilisation de l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite psoriasique pourrait être éventuellement envisagée selon les résultats d'une étude comparative avec placebo parue récemment.⁽⁷⁾ Il est aussi possible que l'adalimumab soit éventuellement utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn.⁽⁸⁾

Pharmacologie/pharmacocinétique

L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant humain IgG1 spécifique au facteur de nécrose tumorale α .⁽⁹⁾

Il se lie au FNT α et empêche sa liaison aux récepteurs cellulaires p55 et p75 entraînant ainsi une diminution de la réponse inflammatoire.⁽¹⁰⁾ L'absorption par voie sous-cutanée d'une dose de 40mg est estimée à 64%.⁽¹¹⁾ Le volume de distribution de l'adalimumab est estimé entre 4,7 et 6,L.⁽³⁾ La clairance est estimée entre 0,009 et 0,012 L/h et n'est pas influencée par la dose.⁽¹²⁾ La concentration maximale (Cmax) après une dose de 40mg SC est atteinte en 131h \pm 56h.⁽⁹⁾

Dans une étude où l'adalimumab était combiné à un traitement avec le methotrexate à une dose moyenne de 17 mg par semaine, les administrations répétées d'adalimumab n'ont pas influencé la pharmacocinétique du méthotrexate.⁽¹²⁾ Il est toutefois rapporté que l'utilisation concomitante de methotrexate diminue la clairance de l'adalimumab de 29% lors d'une dose unique et de 44% lors de doses multiples de methotrexate.⁽⁹⁾ La monographie américaine de l'adalimumab mentionne que les patients ne recevant pas de methotrexate pourraient bénéficier d'une dose plus élevée d'adalimumab, soit 40mg SC q semaine.⁽¹¹⁾

Essais cliniques

Une revue de littérature effectuée par le groupe Cochrane examine six études comparant l'adalimumab au placebo.⁽¹³⁾ L'Adalimumab est efficace dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde en monothérapie en première ligne ainsi qu'en seconde ligne suite à un échec avec un traitement ARMM. L'adalimumab est aussi efficace en combinaison avec un ARMM. La voie sous-cutanée et la voie IV ont été

utilisées dans les études; la voie SC demeure toutefois la voie privilégiée. Le tableau II présente un résumé de ces études. Il n'y a pas d'étude comparative directe entre les autres inhibiteurs du FNT α .

Réactions indésirables

Les effets indésirables de type céphalée, rash, prurit et réactions au site d'injection sont plus fréquents avec adalimumab que le placebo. Les réactions au site d'injection peuvent inclure la douleur, l'érythème, l'œdème ou un saignement au site d'injection.^(14,15)

Il est connu que les inhibiteurs du FNT α peuvent favoriser la réactivation de la tuberculose.⁽¹⁶⁾ Il est donc recommandé de faire un test de dépistage (radiographie pulmonaire, test de PPD) avant de débiter une thérapie avec tout bloqueur du TNF α .^(17,18) La fréquence d'infections semble plus élevée lors de traitement avec l'adalimumab qu'avec le placebo.^(16,19)

Le traitement avec l'adalimumab a été associé à une altération de la formule sanguine : diminution des globules blancs, des plaquettes et des neutrophiles.⁽¹⁹⁾ Un cas d'anémie aplasique est rapporté.⁽¹⁷⁾ Il semblerait que les patients recevant des inhibiteurs du FNT α soient plus à risque de développer des cancers, dont des lymphomes. Des cas avec l'adalimumab sont rapportés.^(11,16) Il n'y a toutefois pas de lien clair établi puisque les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde auraient plus de lymphomes.⁽¹⁰⁾

Des rapports de cas nous renseignent aussi sur des réactions indésirables moins fréquentes : syndrome néphrotique, érythème sévère aux mains et pieds et paresthésies des extrémités.⁽²⁰⁻²²⁾

Précautions – Contre-indication

L'emploi de l'adalimumab en association avec l'anakinra (Kineret^{md}) n'est pas recommandé selon un avis de Santé Canada.⁽⁴⁾ Des infections graves et l'absence de bienfaits supplémentaires avec cette combinaison sont à l'origine de cet avis.

Les inhibiteurs du FNT α ne devraient pas être débutés lors d'infection. Ils devraient être cessés lors d'infection sérieuse et repris lorsque l'état du patient s'est amélioré.^(11,18) Il est recommandé de cesser les inhibiteurs du FNT α deux à quatre semaines avant une intervention chirurgicale.⁽¹⁸⁾ Le traitement peut être repris en post-opératoire lorsque la guérison est satisfaisante et qu'il n'y a pas d'évidence d'infection.⁽¹⁸⁾ De plus, la vaccination avec des vaccins vivants n'est pas recommandée durant le traitement avec l'adalimumab, de même qu'avec les autres inhibiteurs du FNT α .⁽²⁴⁾ Les inhibiteurs du FNT α ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant présenté une arthrite septique dans les 12 derniers mois.⁽¹⁸⁾

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez les enfants ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ne sont pas établies. De plus, il y a peu d'information concernant l'utilisation de l'adalimumab lors de grossesse ou allaitement, son utilisation n'est donc pas recommandée⁽²⁵⁾.

Les précautions qui s'appliquent aux inhibiteurs du FNT α s'appliquent aussi à l'adalimumab. Ainsi, les inhibiteurs du FNT α devraient être utilisés avec prudence chez les patients atteints de maladie démyélinisante.⁽¹⁶⁾ Les inhibiteurs du TNF α ne sont pas recommandés chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe 3 et 4).^(16,18)

Présentation

L'adalimumab est disponible en seringue pré-remplie de 40mg sans agent de conservation; le capuchon de l'aiguille contient du latex. Les seringues doivent être conservées entre 2 et 8 °C.⁽¹¹⁾

Place dans la thérapie

L'adalimumab est efficace en monothérapie ou en combinaison avec les DMARD dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Étant donné le coût élevé du médicament, les thérapies plus conventionnelles modifiant l'évolution de la maladie doivent être utilisées avant l'adalimumab.

Une certaine proportion de patients ne tolérant pas ou ayant eu un échec à l'etanercept ou l'infliximab peuvent tout de même bénéficier d'un traitement avec adalimumab.^(25,26) Dans une étude incluant 18 patients, six patients ont répondu au traitement avec adalimumab alors qu'ils avaient eu un échec avec un traitement antérieur d'etanercept ou d'infliximab.⁽²⁵⁾ Une autre étude a comparé l'efficacité de l'adalimumab chez des patients ayant reçu l'infliximab et chez des patients n'ayant jamais reçu l'infliximab ou l'etanercept dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

Après 12 mois de traitement, les résultats obtenus étaient similaires dans les deux groupes.⁽²⁶⁾ L'adalimumab serait donc efficace en première ligne et pourrait être efficace lors d'échec à un autre inhibiteur du TNF α .

La place de l'adalimumab parmi les autres agents biologiques n'est pas clairement définie. À ce jour, aucune étude ne compare directement l'efficacité des agents biologiques entre-eux. L'adalimumab a toutefois l'avantage de ne pas être chimérique, ce qui entraîne un moindre risque de formation d'anticorps contre le médicament. En cas d'intolérance ou d'inefficacité, il demeure possible de changer d'agent biologique. Le tableau III présente une brève comparaison avec l'etanercept et l'infliximab.

Références

- 1 Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
2. Koda-Kimble MA, Young LY et coll. *Applied therapeutics the clinical use of drugs* 7th ed 2001.
- 3 Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005; 32 (S74):13-8.
- 4 Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Humira (adalimumab). Direction générale des produits de santé et des aliments. Février 2005
- 5 Examen réglementaire des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des matériels médicaux. Résumé annuel du rendement en 2004. Direction générale des produits de santé et des aliments.
- 6 Liste de médicaments du régime général. Conseil du Médicament. 6 octobre 2005.
- 7 Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et coll. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-89.
- 8 Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA et coll. Safety and efficacy of adalimumab (DE27) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 75-9.
- 9 Nestorov I Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(suppl 1):12-18.
- 10 Patel T, Gordon KB. Adalimumab efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 24: 427-31.
- 11 Abott laboratories. Monographie Adalimumab. www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf Consulté le 22 novembre 2005.
- 12 Weisman MH, Moreland LW, First DE, et coll. Efficacy, pharmacokinetic and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003; 25: 1700-21.

- 13 Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B et coll. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Library 2005; 4 : 1-82.
- 14 Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M et coll. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis from whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-16.
- 15 Weinblatt NE, Keystone EC, Furst DE et coll. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patient taking concomitant methotrexate, the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:35-45.
- 16 Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog treat* 2004; 15:280-94.
- 17 Nash PT, Florin THJ. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005; 183: 205-208.
- 18 Ledingham J, Deighton C. Update on the British society for rheumatology guidelines for prescribing tnfa blockers in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 157-63.
- 19 Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et coll. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
- 20 Broeder AA, Assmann KJM, van Riel PLCM et coll. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNF α in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J* 2003; 61: 137-41.
- 21 Beuthien W, Mellinghof HU, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1690-92.
- 22 Berthelot CN, George SJ, HSU J. Distal lower extremity paresthesia and foot drop developing during adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (S5) : 260-2.
- 23 Adalimumab monograph. Facts and comparisons 4.0. Consulté en ligne le 10 février 2006.
- 24 Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54 : 890.
- 25 Brocq O. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. *Joint bone spine* 2004; 71: 601-3.
- 26 Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y et coll. The efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab, a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2005: 1-5.
- 27 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et coll. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone

in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. (PREMIER study). *Arthritis Rheum* 2006; 54 (1): 26-37.

28 Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC et coll. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1168-77.

29 Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM et coll. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab

in Rheumatoid Arthritis). *J Rheum*. 2003; 30: 2563-71. (résumé consulté)

30 Rau R, Simianer S, van Riel PL et coll. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous adalimumab in combinaison with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 145-53. (résumé consulté)

31 Micromedex Health care series. Consulté en ligne le 15 février 2006.

Préparé par : J – Philippe Côté, résident en pharmacie, CHUQ, Hôtel-dieu de Québec

Révisé par : Andrée-Anne Jobin, pharmacienne HDQ
Dominique Biron, pharmacienne CHUL

Tableau I : Critères d'utilisation et de remboursement de l'adalimumab émis par la RAMQ en octobre 2005 ⁽⁶⁾.

<p>Critères lors de la demande initiale pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère</p>	<p>8 articulations ou plus avec synovite active et un des 5 éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un facteur rhumatoïde positif • des érosions au plan radiologique • un score inférieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ) • une élévation de la valeur de la protéine C-réactive • une augmentation de la vitesse de sédimentation <p>De plus, la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins trois mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate à dose de 20mg ou plus par semaine
<p>Critères lors de demandes de poursuite de traitement</p>	<p>Une diminution d'au moins 20% du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de 20% ou plus de la valeur de protéine C-réactive • Diminution de 20% ou plus de la vitesse de sédimentation • Diminution de 0,20 du score au HAQ • Un retour au travail

Note : RAMQ = Régie de l'assurance maladie du Québec

Tableau II : Résumé de quelques études avec l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

Type	Étude	Méthode	Interventions	ARMM	Résultat
1 ^{ère} ligne Combinaison vs monothérapie	PREMIER 2006 ⁽²⁷⁾	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle 799 patients	Adalimumab 40mg SC q 2 semaines+ MTX po Vs MTX po seul Vs Adalimumab seul 40mg SC q2 semaines	Les patients n'avaient jamais reçu de MTX avant	ACR50 atteint à 1 an chez 62% patients ayant combinaison adalimumab+MTX. ACR50 atteint à 1 an chez 46% des patients recevant MTX seul et 41% des patients recevant adalimumab seul.
2 ^{ème} ligne Combinaison	Van de Putte 2003 ⁽²⁸⁾	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle Avec placebo 12 semaines 284 patients	Adalimumab 20mg, 40mg ou 80mg SC q semaine Vs Placebo Après 12 ^{ème} semaine, ceux recevant placebo ont reçu adalimumab 40mg SC qsemaine ad 40 ^{ème} semaine.	Patients inclus avaient eu un échec à un ou plusieurs ARMM ARMM cessés 4 semaines avant début de l'étude	ACR20, ACR50 et ACR70 supérieurs et statistiquement significatif pour toutes les doses d'adalimumab lorsque comparée au placebo. À la 12 ^{ème} semaine : ACR20 variant de 50,7% à 57,1% avec adalimumab vs 10% pour le placebo. (p≤0,001)
	Van de Putte 2004 ¹⁴	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle Avec placebo 26 semaines 544 patients	Adalimumab 20mg ou 40mg q semaine ou q 2 semaines Vs Placebo	Patients inclus avaient eu un échec à un ou plusieurs ARMM ARMM cessés 4 semaines avant début de l'étude	Pas de différence significative entre adalimumab et placebo pour les effets indésirables, excepté pour réaction au site d'injection (10,9% vs 0,9% p≤0,05) ACR20 ACR50 et ACR70 avec adalimumab statistiquement supérieur au placebo et ce avec les quatre posologies d'adalimumab étudiées. ACR20 atteint chez 35,8% à 53,4% des patients selon dose adalimumab vs 19,1% pour le placebo (p≤0,01)

Type	Étude	Méthode	Intervention	ARMM	Résultat
2 ^{ème} ligne Combinaison	Furst 2003 ²⁹	Étude randomisée Double aveugle Avec placebo 24 semaines 636 patients	Adalimumab 40mg SC q2semaine + ARMM Vs Placebo + ARMM	Permis si dose stable depuis \geq 28j 8% des patients du groupe adalimumab n'avaient jamais utilisé ARMM	Pas de différence significative entre groupe adalimumab et placebo en ce qui concerne les effets indésirables ou les infections. ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement supérieur dans le groupe adalimumab lorsque comparé au placebo.
	Keystone 2004 ¹⁹	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle Avec placebo 52 semaines	Adalimumab 40mg SC q2 semaines ou Adalimumab 20mg SC q semaine + MTX Vs Placebo + MTX	Patients devaient recevoir MTX depuis au moins trois mois Autres ARMM cessés 28 jours avant début de l'étude	Après 52 semaines : progression radiographique moindre statistiquement significative dans les 2 groupes adalimumab vs placebo. Après 24 et 52 semaines, ACR20 supérieur (près du double) dans les groupes adalimumab vs placebo. ($p \leq 0,001$ pour toutes les comparaisons)
	Rau 2004 ³⁰	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle Avec placebo 54 patients	Adalimumab 1mg/kg IV ou SC + MTX Vs Placebo + MTX 2 ^{ème} injection donnée après 1 mois si absence de réponse ou après 3 mois si réponse à 1 ^{ère} dose.	Tous les patients recevaient doses stables de MTX (7,5 à 25 mg par semaine)	ACR20 atteint chez 72% patients recevant adalimumab IV et chez 67% des patients recevant adalimumab SC vs atteint chez 28% patients recevant placebo. ($p \leq 0,05$)
	Weinblatt 2003 ¹⁵	Étude randomisée Multicentrique Double aveugle Avec placebo 24 semaines	Adalimumab 20mg, 40mg ou 80mg SC q 2 semaines + MTX Vs Placebo + MTX	Tous les patients recevaient MTX depuis 6 mois et étaient à dose stable (12,5-25mg par semaine) depuis 1 mois MTX poursuivi durant étude Tous les autres ARMM cessés 4 semaines avant début de l'étude	Après 24 semaines : ACR20 varie de 47,8% à 65,8% avec adalimumab vs 14,5% avec placebo ($p \leq 0,001$) Après 24 semaines : ACR70 avec adalimumab 40mg et 80mg statistiquement supérieur au placebo.

Note : MTX = methotrexate; ARMM= agent antirhumatismal modificateur de la maladie

ACR = American college of Rhumatology

ACR 20 = Amélioration de 20 % des critères de l' ACR

ACR 50 = Amélioration de 50 % des critères de l'ACR

ACR 70 = Amélioration de 70 % des critères de l'ACR

Tableau III : Tableau comparatif de trois agents biologiques : adalimumab, infliximab, etanercept^(6,17,31).

	Mécanisme d'action	Métabolisme ³²	Posologie initiale	Coût du médicament par année ⁶	Statut RAMQ	Traitement de l'arthrite rhumatoïde ¹⁷
Adalimumab (Humira ^{md})	Anticorps monoclonal recombinant humain IgG1 du FNT ∞	T $\frac{1}{2}$ \approx 10-18j	40mg SC q 2 semaines	17 160\$	Médicament d'exception	En monothérapie ou combinaison avec MTX
Infliximab (Remicade ^{md})	Anticorps monoclonal chimérique IgG1 du FNT ∞	T $\frac{1}{2}$ \approx 8-10j	3mg/kg IV jour 0, puis 1 dose aux semaines 2 et 6 et ensuite q 8 semaines	12 831\$ (pour dose 3mg/kg q8 semaines pour un pt 70kg)	Médicament d'exception	En combinaison avec MTX
Etanercept (Enbrel ^{md})	Protéine de fusion recombinante avec chaînes du récepteur du FNT α ainsi que chaîne des IgG humaine.	T $\frac{1}{2}$ \approx 4-5 j	25mg SC 2x/sem (50mg SC q semaine non indiqué officiellement)	17 160\$	Médicament d'exception	En monothérapie ou combinaison avec MTX

Note : FNT = facteur de nécrose tumorale