

SIMPONI MENTIONS LEGALES REDUITES BASES SUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EU RCP DU 16/02/2023

Simponi 50mg solution injectable Boite d'un stylo prérempli-Golimumab

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simponi 50 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Simponi 50 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab*.

* Anticorps monoclonal humain de type IgG1k produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque stylo prérempli contient 20,5 mg de sorbitol par dose de 50 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection), SmartJect.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel

Rectocolite hémorragique (RCH)

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la cartede rappel patient.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois. Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique ou spondylarthrite ankylosante

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP ou une SA avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

Rectocolite hémorragique

Patients pesant moins de 80 kg

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2. Les patients qui ont répondu de manière adéquate doivent recevoir 50 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite. Les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate peuvent continuer de recevoir 100 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite (voir rubrique 5.1).

Patients pesant 80 kg ou plus

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

En cas d'oubli d'une prise de Simponi

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Simponi chez les patients âgés de moins de 18 ans pour tout autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Simponi est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'utilisation fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par golimumab. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Le traitement par golimumab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Le golimumab ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de golimumab est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par golimumab. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par golimumab doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de golimumab doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par golimumab, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

Tuberculose

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par golimumab. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par golimumab, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de rappel patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par golimumab ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par golimumab et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par golimumab. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par golimumab chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par golimumab pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par golimumab doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par golimumab.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par golimumab. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par golimumab pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par golimumab et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par golimumab doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Tumeur maligne pédiatrique

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement \leq 18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lymphome et leucémie

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris le golimumab, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de golimumab de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de golimumab doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe du golimumab et le groupe contrôle.

Dysplasie/carcinome colique

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par golimumab avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de golimumab chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

Cancers cutanés

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont le golimumab (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris le golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Le golimumab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le golimumab doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris le golimumab, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par golimumab.

L'arrêt de golimumab devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par golimumab chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par golimumab doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris le golimumab, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par golimumab et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par golimumab doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

Des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et thrombocytopenie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris golimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de golimumab devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de golimumab et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de golimumab et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab. L'administration concomitante de golimumab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par golimumab pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec le golimumab.

Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de golimumab. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de golimumab. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de golimumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

Hypersensibilité au latex

Le protège aiguille du stylo prérempli ou de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par golimumab par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude spécifique du golimumab n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le golimumab doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Vaccinations

Si possible, il est recommandé qu'avant d'initier un traitement par golimumab, les enfants aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur (voir Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques ci-dessus).

Excipients

Simponi contient du sorbitol (E420). Chez les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose, l'effet additif d'une administration concomitante de produits contenant du sorbitol (ou du fructose) et de l'apport alimentaire en sorbitol (ou fructose) doit être pris en compte (voir rubrique 2).

Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association du golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de golimumab chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose du golimumab, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Simponi a avoir une influence mineure sur l'aptitude à faire du vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent toutefois survenir après l'administration de Simponi (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les EI sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Liste sous forme de tableau des EI

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)
Fréquent :	Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès
Peu fréquent :	Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite
Rare :	Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmose, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)
Rare :	Lymphome, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel
Indéterminé :	Lymphome T hépatosplénique*, sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Leucopénie (y compris neutropénie), anémie
Peu fréquent :	Thrombocytopénie, pancytopénie
Rare :	Anémie aplasique, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Rare :	Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	
Peu fréquent :	Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Vertiges, céphalées, paresthésies
Peu fréquent :	Troubles de l'équilibre
Rare :	Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	
Peu fréquent :	Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires
Rare :	Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Peu fréquent :	Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur
Rare :	Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique)
Peu fréquent :	Maladie pulmonaire interstitielle

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite
Peu fréquent :	Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent :	Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Prurit, rash, alopecie, dermatite
Peu fréquent :	Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire
Rare :	Réactions lichénoïdes, exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
Indéterminé :	Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Prurit, rash, alopecie, dermatite
Peu fréquent :	Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire
Rare :	Réactions lichénoïdes, exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Rare :	Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	
Rare :	Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	
Peu fréquent :	Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique
Rare :	Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	
Fréquent :	Fractures osseuses

* : Observés avec d'autres anti-TNF

Dans toute cette rubrique, la durée médiane de suivi (approximativement 4 ans) est généralement présentée quels que soient l'indication et le dosage de golimumab utilisé. Lorsque l'utilisation de golimumab est décrite par dose, la durée médiane de suivi varie (approximativement 2 ans pour la dose de 50 mg, approximativement 3 ans pour la dose de 100 mg) car les patients ont pu passer d'une dose à une autre.

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 34,9 événements ; IC de 95 % : 33,8, 36,0 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 81,1 événements ; IC de 95 % : 79,5, 82,8 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,1 ; IC de 95 % : 3,6, 4,5, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,5 ; IC de 95 % : 2,0, 3,1 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

Tumeurs malignes

Lymphome

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 11 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 10 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,15) et 0,13 (0,06, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,57) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 31 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,36 (0,26, 0,49) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 21 dans le groupe golimumab 50 mg et 34 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,48 (0,36, 0,62) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

Atteintes neurologiques

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, la proportion de patient avec une augmentation légère du taux d'ALAT a été de 24,7 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Aucun cas n'a été rapporté au cours des périodes contrôlées et non contrôlées de l'étude dans la SpA axiale NR (jusqu'à 1 an). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, pendant la période d'entretien, la proportion de patient avec une augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS a été de 0,8 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

Auto-anticorps

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était de 1,1 %.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La sécurité du golimumab a été étudiée dans une étude de phase III chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Le suivi moyen était d'approximativement deux ans. Dans cette étude, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à ceux observés dans les études dans la PR chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration**.

Pour toute information complémentaire, déclaration d'effets indésirables ou réclamations qualité produits nous vous invitons à contacter :

L'information Médicale Janssen au: 00 33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

Ou via

système national de déclaration (Centre National de pharmacovigilance CNPM, Sis Route Petit Staoueli (NIPA) Dely Ibrahim Alger, Tel / Fax : 00213 23 36 75 02 / 00213 23 36 75 27 / 00213 23 36 75 29 Mail : cnpm@cnpm.org.dz) En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- α), code ATC : L04AB06

Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de ≥ 18 ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des réponses ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

Tableau 2

Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Répondeurs, % de patients						
ACR 20						
Semaine 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

ACR 50						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

* p ≤ 0,001

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 (p ≤ 0,001). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX (p = 0,018). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré

des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S ≤ 0 était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin ($p = 0,003$). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Tableau 3

Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Score total		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Score d'érosion		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score JSN		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indique le nombre de patients randomisés

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ -DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ -DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ -DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

Rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

Tableau 4

Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Répondeurs, % de patients		
ACR 20		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
ACR 50		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

ACR 70		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons ;

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

^b *Score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)*

^c D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ($p < 0,05$).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ -DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ -DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen \pm l'écart-type était de $0,27 \pm 1,3$ dans le groupe placebo versus $-0,16 \pm 1,3$ dans le groupe Simponi ; $p = 0,011$). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score ≥ 4 et une EVA pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Tableau 5

Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Répondeurs, % de patients		
ASAS 20		
Semaine 14	22 %	59 %
Semaine 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ pour toutes les comparaisons

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ($p \leq 0,017$) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI ≥ 4 et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 avec des évaluations d'efficacité effectuées jusqu'à la semaine 52 et un suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 60. Environ 93 % des patients qui ont reçu Simponi au début de la phase d'extension en ouvert (semaine 16) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52). Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacroiliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

Tableau 6

Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Améliorations des signes et des symptômes				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Répondeurs, % de patients				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC ^d dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n indique le nombre de patients randomisés et traités

^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-Simponi 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM

^d Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi vs placebo

* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévères de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo ($p < 0,0001$). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation à la semaine 16.

Dans les deux populations ; population totale de patients traités et population de patients avec des signes objectifs d'inflammation, les améliorations des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie, et de productivité observés à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg ont continué chez ceux restant dans l'étude à la semaine 52.

L'efficacité et la tolérance de la poursuite du traitement par golimumab (fréquence d'administration complète ou réduite) comparé à l'arrêt du traitement ont été évaluées chez des patients adultes (18-45 ans) atteints de SpA axiale NR active qui ont démontré une rémission maintenue pendant 10 mois d'un traitement mensuel de Simponi en phase ouverte (GO-BACK). Les patients éligibles (qui ont obtenu une réponse clinique au 4^{ème} mois et un statut de maladie inactif (ASDAS $< 1,3$) aux 7^{ème} et 10^{ème} mois) ont été randomisés dans la phase d'arrêt en double aveugle pour continuer un traitement mensuel avec Simponi (schéma thérapeutique complet, N = 63), un traitement avec Simponi tous les 2 mois (schéma thérapeutique réduit, N = 63) ou un traitement placebo mensuel (arrêt du traitement, N = 62) pendant une durée d'environ 12 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients sans poussée d'activité de la maladie. Les patients qui ont présenté une poussée, c'est-à-dire qui ont eu un ASDAS recueilli lors de 2 évaluations consécutives qui ont toutes deux montrées soit un score absolu $\geq 2,1$, soit une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au 10^{ème} mois (fin de la période ouverte), ont repris Simponi mensuellement dans une phase de retraitement en ouvert pour caractériser la réponse clinique.

Réponse clinique après l'arrêt du traitement en double aveugle

Parmi les 188 patients ayant une maladie inactive qui ont reçu au moins une dose de traitement en double aveugle, une proportion significativement ($p < 0,001$) plus élevée de patients n'a pas connu de poussée de la maladie lors de la poursuite de Simponi avec le schéma de traitement complet (84,1 %) ou le schéma de traitement réduit (68,3 %) par rapport à l'arrêt du traitement (33,9 %) (Tableau 7).

Tableau 7**Analyse de la proportion de participants sans poussée^a****Analyse de la population totale (Période 2 - Double aveugle)**

Traitement	n/N	%	Différence en % vs Placebo	
			Estimation (IC 95 %) ^b	p-Value ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1 - 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0 - 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les participants randomisés qui ont atteint une maladie inactive au cours de la période 1 et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude en aveugle.

^a Défini comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu $\geq 2,1$ ou une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au mois 10 (Visite 23).

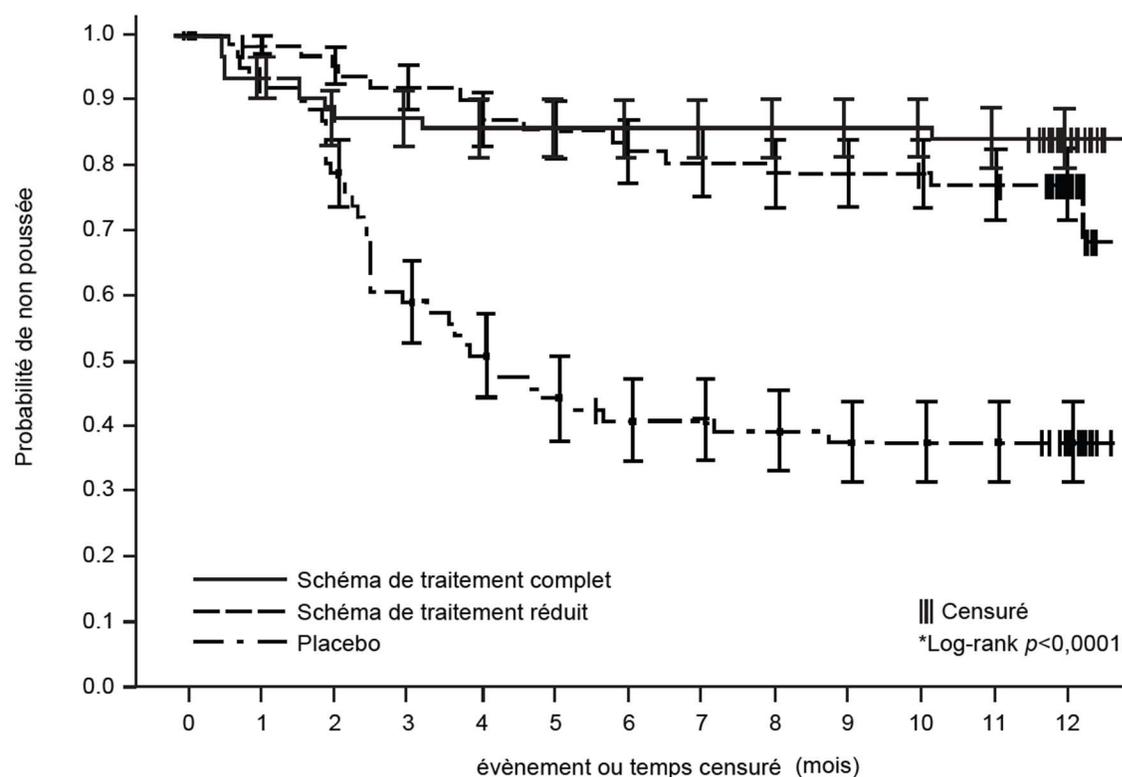
^b Le taux d'erreur de type I sur les comparaisons multiples de traitement (GLM SC QMT vs Placebo et GLM SC Q2MT vs Placebo) a été contrôlé à l'aide d'une procédure de test séquentielle (step-down). Dérivé sur la base de la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen avec le taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L) comme facteur de stratification.

Les participants qui ont interrompu la période 2 prématurément et avant une « poussée » seront comptés comme ayant eu une « poussée ».

N = nombre total de participants ; n = nombre de participants sans poussée ; GLM = golimumab ; SC = sous-cutané, QMT = dose mensuelle ; Q2MT = dose tous les deux mois.

La différence du délai jusqu'à la première poussée entre le groupe qui a arrêté le traitement et l'un ou l'autre des groupes de traitement par Simponi est illustrée dans la figure 1 (log-rank $p < 0,0001$ pour chaque comparaison). Dans le groupe placebo, les poussées ont commencé environ 2 mois après l'arrêt de Simponi, la majorité des poussées survenant dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement (Figure 1).

Figure 1 : Analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée



Participants à risque

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24	
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Critère non ajusté pour la multiplicité. Stratifié par taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L). La poussée de la maladie a été définie comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu ≥ 2,1 ou une augmentation après l'arrêt ≥ 1,1 par rapport au mois 10 (Visite 23). Les participants qui n'ont pas eu de poussée ont été censurés au moment de l'arrêt ou au 13ème mois du traitement en double aveugle de la période 2. Le début de la période 2 représente le jour 1 de l'analyse de Kaplan-Meier pour l'ensemble d'analyse intégral.

Réponse clinique au retraitement après une poussée de la maladie

La réponse clinique a été définie comme une amélioration BASDAI ≥ 2 ou ≥ 50 % par rapport à la moyenne de 2 scores BASDAI consécutifs qui définissaient la poussée de la maladie. Sur les 53 participants avec un schéma de traitement réduit ou avec un arrêt du traitement qui ont eu une poussée confirmée de la maladie, 51 (96,2 %) ont obtenu une réponse clinique avec Simponi dans les 3 premiers mois de retraitement, bien que moins de patients (71,7 %) aient pu la maintenir 3 mois.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54. Les patients ayant terminé l'étude d'entretien jusqu'à la semaine 54 ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension, avec une efficacité évaluée jusqu'à la semaine 216. L'évaluation de l'efficacité dans l'étude d'extension a été basée sur les modifications dans l'utilisation des corticoïdes, l'évaluation globale de la maladie par le médecin (PGA), et l'amélioration de la qualité de vie telle que mesurée par l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin).

Tableau 8

Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo	Simponi	
	N = 251	200/100 mg	
		N = 253	
Pourcentage de patients			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 ^a	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 ^b	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d	Simponi	Simponi
	N = 154	50 mg	100 mg
		N = 151	N = 151
Pourcentage de patients			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = nombre de patients

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- a Définie comme une diminution du score Mayo $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.
- b Définie comme un score Mayo ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1
- c Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.
- d Induction par Simponi uniquement.
- e L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.
- f Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.
- g Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de $p < 0,05$) et dans le groupe 100 mg (42 %, $p < 0,005$) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87). Parmi les patients qui sont entrés dans l'étude d'extension, la proportion de sujets restant sans traitement corticoïde a été généralement maintenue jusqu'à la semaine 216.

Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse clinique à la semaine 6 dans les études PURSUIT-Induction ont reçu Simponi 100 mg toutes les 4 semaines dans l'étude PURSUIT-Maintenance. À la semaine 14, 28 % de ces patients ont obtenu une réponse définie par un score Mayo partiel (diminution ≥ 3 points par rapport au début de l'induction). À la semaine 54, les résultats cliniques observés chez ces patients étaient similaires aux résultats cliniques rapportés pour les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6.

À la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

Environ 63 % des patients qui ont reçu Simponi au début de l'étude d'extension (semaine 56), sont restés traités jusqu'à la fin de l'étude (dernière administration de golimumab à la semaine 212).

Immunogénicité

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode de dosage immunoenzymatique (EIA) chez 5 % (105/2 062) des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 7 % (14/193) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 52 par la méthode EIA.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode EIA chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement). Parmi les patients qui ont continué dans l'étude d'extension et qui avaient des échantillons évaluables jusqu'à la semaine 228, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (23/604) des patients traités par golimumab. Quarante-deux pour cent (18/22) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*.

Une méthode spécifique de dosage immunoenzymatique (EIA) a été utilisée dans l'étude sur l'AJIp pour la détection des anticorps anti-golimumab. En raison d'une sensibilité élevée et d'une amélioration de la spécificité au médicament, une incidence plus importante de détection des anticorps anti-golimumab était attendue avec la méthode spécifique EIA par rapport à la méthode EIA. Dans l'étude de phase III sur l'AJIp, les anticorps anti-golimumab ont été détectés jusqu'à la semaine 48 avec la méthode spécifique EIA chez 40 % (69/172) des enfants traités par golimumab dont la majorité avait un titre inférieur à 1/1000. Un effet sur les concentrations de golimumab sériques a été observé à des titres > 1/100 alors qu'un effet sur l'efficacité n'a pas été observé jusqu'à des titres > 1/1000, bien que le nombre d'enfants ayant des titres > 1/1000 étaient faibles (N = 8). Parmi les enfants qui ont été testés positifs aux anticorps anti-golimumab, 39 % (25/65) ont eu des anticorps neutralisants. L'incidence plus élevée d'anticorps avec la méthode spécifique EIA, n'a pas eu d'impact apparent sur les concentrations du médicament, l'efficacité et la tolérance et ne représente donc aucun nouveau signal de sécurité, les titres d'anticorps étant principalement faibles.

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (voir rubrique 4.4).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, (GO-KIDS) chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJIp active avec au moins 5 articulations actives et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les enfants atteints d'une AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthrite étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours) ont été inclus dans l'étude. La valeur médiane du nombre d'articulations actives était de 12, et la CRP médiane était de 0,17 mg/dL à l'inclusion.

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

La 1^{ère} partie de l'étude consistait en une phase ouverte de 16 semaines qui incluait 173 enfants ayant reçu Simponi à 30 mg/m² (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et du MTX. Les 154 enfants ayant obtenu une réponse ACR Ped 30 à la semaine 16 sont entrés dans la 2^{ème} partie de l'étude, la phase randomisée de retrait, et ont reçu Simponi à 30 mg/m² (maximum 50 mg) + MTX ou un placebo + MTX toutes les 4 semaines. Après une poussée de la maladie, les enfants ont reçu Simponi à 30 mg/m² (maximum 50 mg) + MTX. À la semaine 48, les enfants entrent dans la phase d'extension à long terme.

Les enfants de cette étude ont démontré une réponse ACR Ped 30, 50, 70, et 90 dès la semaine 4.

À la semaine 16, 87 % des enfants étaient répondeurs ACR Ped 30 et 79 %, 66 % et 36 % des enfants respectivement étaient répondeurs ACR Ped 50, ACR Ped 70 et ACR Ped 90. À la semaine 16, 34 % des enfants avaient une maladie inactive définie par la présence de tous les éléments suivants: pas d'articulations présentant une arthrite active; pas de fièvre, éruption cutanée, sérosité, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphadénopathie généralisée attribuable à l'AJI; uvéite non active; VS normal (< 20 mm/heure), ou CRP (< 1,0 mg/dL) ; évaluation globale de la maladie par le médecin (\leq 5 mm sur l'EVA) ; la durée de la raideur matinale < 15 minutes.

À la semaine 16, toutes les composantes ACR Ped ont démontré une amélioration cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion (Voir le tableau 9).

Tableau 9

Amélioration clinique par rapport à l'inclusion des composantes de l'ACR Ped à la semaine 16^a

	Pourcentage médian d'amélioration
	Simponi 30 mg/m² n^b = 173
Évaluation globale de la maladie par le médecin (EVA ^c 0-10 cm)	88 %
Évaluation globale du bien-être par les patients/parents (EVA 0-10 cm)	67 %
Nombre d'articulations actives	92 %
Nombre d'articulations avec une limitation de la mobilité	80 %
Fonction physique évaluée par CHAQ ^d	50 %
VS (mm/h) ^e	33 %

^a base de référence = semaine 0

^b « n » reflète les patients inclus

^c EVA: échelle visuelle analogique

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e VS (mm/h): vitesse de sédimentation (millimètres par heure)

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

Le critère principal, la proportion d'enfants répondeurs ACR Ped 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48, n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée entre la semaine 16 et la semaine 48 (59 % dans le groupe Simponi + MTX et 53 % dans le groupe placebo + MTX, respectivement ; $p = 0,41$).

Des analyses pré-spécifiées du critère principal dans les sous-groupes caractérisés par rapport aux valeurs initiales de CRP (≥ 1 mg/dL vs < 1 mg/dL) ont démontré un taux de poussées plus élevés parmi les patients avec une CRP ≥ 1 mg/dL (87 % vs 40 % $p = 0,0068$) chez les patients traités par placebo + MTX par rapport aux patients traités par Simponi + MTX.

À la semaine 48, respectivement 53 % et 55 % des enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, étaient répondeurs ACR Ped 30 et 40 % et 28 % d'enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, ont développés une maladie inactive.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (T_{max}) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (C_{max}) \pm écart-type de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/mL}$.

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

Distribution

À la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était 115 ± 19 mL/kg.

Élimination

La clairance systémique du golimumab était estimée à $6,9 \pm 2,0$ mL/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ 12 ± 3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables (\pm écart-type) d'environ $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ chez des patients atteints de RP actif et environ $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ $0,9 \pm 0,5$ µg/mL et $1,8 \pm 1,1$ µg/mL.

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

Linéarité

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

Effet du poids sur la pharmacocinétique

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du golimumab ont été déterminées chez 173 enfants atteints d'une AJIp, âgés de 2 à 17 ans. Dans l'étude chez les enfants atteints d'AJIp, les enfants qui ont reçu du golimumab à 30 mg/m² (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, avaient une médiane des concentrations résiduelles stable du golimumab qui étaient similaires entre les différents groupes d'âge, et qui étaient également similaires ou légèrement supérieur par rapport aux adultes atteints de PR qui ont reçu 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

La modélisation et la simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique dans la population chez les enfants atteints d'AJIp ont confirmé la relation entre l'exposition à du golimumab sérique et l'efficacité clinique, cela soutient le fait que la posologie du golimumab à 50 mg toutes les 4 semaines chez les enfants d'au moins 40 kg avec une AJIp permet d'obtenir des expositions similaires à ceux révélés efficaces chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, le nombre de souris

ML Simponi 50mg solution injectable en stylo prérempli EU RCP version 2023-02-16

gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

6 Données pharmaceutiques

6.1 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.2 Durée de conservation :

18 mois

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli ou la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Simponi peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25°C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 30 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur l'emballage. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage (jusqu'à 30 jours à partir de la date de retrait du réfrigérateur).

Dès lors que Simponi a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis en conditions réfrigérées. Simponi doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 30 jours de conservation à température ambiante.

.6.4 Nature et contenance du récipient

Simponi 50 mg, solution injectable en stylo prérempli

0,5 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex) en stylo prérempli. Simponi est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.

6.5 Mode d'emploi NA

1. Conditions de délivrance Liste I

2. Présentation : Numéro d'identification administrative : 20/05D 222/095

3. Titulaire de la décision d'enregistrement

Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Pays-Bas

DATE DECISION D'ENREGISTREMENT EN ALGERIE : 13 Aout 2020.

BASEE SUR LA VERSION DU EU RCP DU : 16/02/2023