



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

HUMIRA

(adalimumab)

Laboratoire AbbVie

1. MEDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

2. INDICATIONS REMBOURSABLES*

2.1 Chez l'adulte

Polyarthrite rhumatoïde

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :

le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.

le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Spondylarthrite ankylosante

HUMIRA est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Maladie de Crohn

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Rectocolite hémorragique

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

Psoriasis

HUMIRA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

2.2 Chez l'enfant

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, cf. RCP). HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

3. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

4. MODALITES D'UTILISATION**

Voir RCP, dernière actualisation du 04 avril 2012 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique) consultable sur le site de l'EMA :

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

5. STRATEGIE THERAPEUTIQUE*

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïde à faible dose) et d'un médicament de fond (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin d'entraîner une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate.

Les anti-TNF tels que l'étaanercept (ENBREL) et l'adalimumab (HUMIRA) sont employés seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). L'infliximab (REMICADE) doit être employé en association avec un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Rhumatisme psoriasique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS avec ou sans antalgique) à un traitement de fond (le plus utilisé est le méthotrexate).

Dans cette indication, HUMIRA n'est donc pas un traitement de première intention : HUMIRA est indiqué en cas d'échec, d'insuffisance, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements symptomatiques ou aux médicaments de fond.

Spondylarthrite ankylosante

Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS. Les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

La sulfasalazine et le méthotrexate ne semblent efficaces que dans le traitement des atteintes périphériques. Leur efficacité dans le traitement des atteintes axiales n'a pas été démontrée.

Les anti-TNF dont HUMIRA peuvent être employés après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels (AINS éventuellement associés à des traitements d'action lente).

Maladie de Crohn

Selon les recommandations de la conférence de consensus (European Crohn and Colitis Organization - ECCO), le traitement de la maladie de Crohn active fait appel aux corticoïdes. En cas de cortico-dépendance, des immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate (hors AMM)) peuvent être prescrits. L'emploi des anti-TNF (infliximab et adalimumab) est réservé aux échecs ou aux intolérances aux immunosuppresseurs. Aucune étude n'a comparé l'adalimumab à l'infliximab dans le traitement de la maladie de Crohn.

Psoriasis

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie

concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois associés avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des biothérapies.

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et sa toxicité cumulative, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate, en dépit de ses effets indésirables hépatiques graves, constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais elle est augmentée par l'association à la photothérapie. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies comportent des anti-TNF (étanercept, infliximab et adalimumab) et l'ustékinumab, un inhibiteur des interleukines IL12 et IL23. Ces traitements sont réservés aux formes de psoriasis en plaques grave chronique en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la photothérapie.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire – (AJI)

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur et la raideur et de prévenir ou ralentir l'évolution des lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'AJI systémique, oligo ou poly-articulaire.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX), notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques. D'autres traitements de fond immunosuppresseurs non biologiques dont le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés hors AMM comme alternative au MTX.

Deux biothérapies ont à ce jour une AMM dans la prise en charge de l'AJI : l'étanercept (ENBREL) et l'adalimumab (HUMIRA).

ENBREL est indiqué en monothérapie chez les enfants de 4 à 17 ans en cas d'inefficacité ou d'intolérance au MTX.

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée

Rectocolite hémorragique

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO et le guide ALD édité par la HAS¹, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse.

Selon leur libellé d'indication, REMICADE (infliximab) et HUMIRA (adalimumab) doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Les alternatives à ces anti-TNF chez ces patients sont la ciclosporine (hors AMM) et, la chirurgie pour les formes sévères cortico-résistantes et cortico-dépendantes.

Dans cette indication, HUMIRA représente donc une alternative à REMICADE lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères, réfractaires aux traitements conventionnels incluant corticoïdes et immunosuppresseurs. Compte tenu des données d'efficacité disponibles, le traitement par HUMIRA ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines. Les données de tolérance à long terme sont limitées. Comme pour REMICADE, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'adalimumab à la ciclosporine.

6. SMR/ASMR*

La CT a évalué ce médicament le 03/10/2012 dans l'extension d'indication RCH. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités HUMIRA dans l'indication RCH est important.

Amélioration du service médical rendu

HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du Service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).

Rappel des évaluations dans les autres indications (cf. tableau)

Le service médical rendu par les spécialités HUMIRA dans les autres indications est important.

Dans les indications rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante), la Commission de la transparence a considéré que les spécialités HUMIRA partageaient l'ASMR II des autres anti-TNF.

Dans la maladie de Crohn, le psoriasis et l'arthrite juvénile idiopathique, elle a considéré qu'HUMIRA n'apportait pas d'ASMR par rapport aux autres anti-TNF.

¹ Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, Mai 2008

Indication / dates des avis CT	SMR	Rappel du libellé d'ASMR attribué par la CT
Polyarthrite rhumatoïde (16 juin 2004, 15 sept 2004, 2 nov 2005)	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR de niveau II d'ENBREL , en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX
Rhumatisme psoriasique (2 novembre 2005)	Important	HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.
Spondylarthrite ankylosante (18 octobre 2006)	Important	La Commission de la Transparence considère qu'HUMIRA partage l'ASMR II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge clinique de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
Maladie de Crohn adulte (24 octobre 2007 et 21 sept 2011)	Important	Dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'ASMR par rapport à REMICADE (infliximab) (niveau V).
Psoriasis (28 mai 2008, 5 mai 2010)	Important (uniquement psoriasis grave chronique, en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le MTX, et la ciclosporine). Insuffisant pour d'autres patients	Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le MTX, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives sont très réduites ou absentes, HUMIRA n'apporte pas, en termes d'efficacité, d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNFα (REMICADE et ENBREL).
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (24 juin 2009 et 21 sept 2011)	Important	Dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 13 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond, HUMIRA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique. HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 4 à 12 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

7. PRIX ET REMBOURSEMENT des présentations disponibles

Coût de traitement :

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
HUMIRA 40 mg	solution injectable seringue pré remplie	boite de 2 seringues	362 230-5	
HUMIRA 40 mg	solution injectable en stylo pré rempli	boite de 2 stylos	378 014-5	
HUMIRA 40 mg/0,8	solution injectable pour usage pédiatrique	Etui de 2 boîtes conte chacune 1 flacon	418 517.2	

Le cout de traitement est renseigné par la DSS. Selon l'administration prévue, il sera précisé s'il est : journalier, mensuel ou annuel ou coût de cure,...

Taux de remboursement* :

Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

*Cf. avis de la CT du 03/10/2012, consultable sur le site de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267

** Cf RCP (<http://www.anism.sante.fr/> et

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

Haute Autorité de santé – DEMESP – 2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex