

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 16 mars 2016

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mars 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

adalimumab

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 2 seringues préremplies de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 362 230 5 9)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 2 stylos préremplis avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 378 014 5 4)

HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique

Etui de 2 boîtes contenant chacune un flacon de 0,8 ml de solution stérile avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 418 517 2 8)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (immunosuppresseur anti-TNF α)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Humira en association au méthotrexate est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p>

¹ Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

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.

Arthrite juvénile idiopathique

- *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 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, voir rubrique 5.1). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

- *Arthrite liée à l'enthésite*

Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

- *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

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

- *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA*

Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Rhumatisme psoriasique

Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte 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 (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Maladie de Crohn

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

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>AMM initiale</u> : 08/09/2003 (procédure centralisée) Indication initiale : HUMIRA 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. Pour assurer une efficacité maximum, HUMIRA est administré en association au méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p> <p><u>Extensions d'indication</u> :</p> <p>01/08/2005 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes naïfs de méthotrexate (MTX) - Rhumatisme psoriasique chez l'adulte <p>01/06/2006 : Spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte (SA) 07/06/2007 : Maladie de Crohn sévère active chez l'adulte 19/12/2007 : Psoriasis en plaques chez l'adulte 25/08/2008 : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'adolescent 04/04/2012 : Rectocolite hémorragique chez l'adulte 23/07/2012 : Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA 23/08/2012 : Maladie de Crohn modérée active chez l'adulte 22/11/2012 : Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent 25/02/2013 : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant à partir de 2 ans 01/09/2014 : Arthrite active liée à l'enthésite à partir de 6 ans 26/03/2015 : Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent 28/07/2015 : Hidrosadénite suppurée chez l'adulte</p> <p>Plan de Gestion des Risques dans toutes les indications</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p><u>Solution injectable en seringue préremplie, solution injectable en stylo prérempli et solution injectable pour usage pédiatrique</u> : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie, en pédiatrie et en médecine interne.</p> <p>Médicament d'exception</p>										
Classification ATC	<table border="0"> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L04</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04A</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04AB</td> <td>Anti TNF-α</td> </tr> <tr> <td>L04AB04</td> <td>Adalimumab</td> </tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AB	Anti TNF- α	L04AB04	Adalimumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AB	Anti TNF- α										
L04AB04	Adalimumab										

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'inscription des spécialités HUMIRA sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Cet avis ne concerne pas les indications en cours d'examen par la Commission de la transparence à la date du présent avis :

- extension d'indication dans l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte (en cours d'examen)
- extension d'indication dans le psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent (en cours d'examen).

En outre, la réévaluation du service médical rendu (SMR) d'HUMIRA dans l'indication « traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate » fera l'objet d'un examen et d'un avis séparés.

Dans l'avis de la Commission de la transparence relatif au renouvellement de l'inscription des autres indications (avis du 5 mai 2010), la Commission avait considéré que le SMR restait important dans l'ensemble de ces indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

► HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

« 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.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 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, voir rubrique 5.1). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Rhumatisme psoriasique

Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte 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 (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Maladie de Crohn

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

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. »

► HUMIRA 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique

« Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 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 voir rubrique 5.1). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

04 POSOLOGIE

Voir RCP.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

De nouvelles données d'efficacité ont été fournies par le laboratoire. Seules sont présentées ci-après les données pertinentes pour la Commission de la transparence.

5.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

▮ Nouvelles études cliniques d'efficacité réalisées par le laboratoire

Dans l'indication « **Polyarthrite Rhumatoïde (PR) modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (MTX), est inadéquate** » :

- **Etude DE019** : résultats de la phase d'extension en ouvert - données sur 10 ans post-inclusion (Keystone, 2013²)
Cette étude de phase III de 52 semaines, randomisée, en double aveugle a comparé 2 doses d'adalimumab (20 et 40 mg/semaine) + MTX au MTX seul chez 619 patients ayant une PR active modérée à sévère en échec à au moins un traitement de fond dont le MTX et ayant une réponse inadéquate au MTX.

Rappel des résultats de la phase initiale :

L'association adalimumab + MTX a été supérieure au MTX à 24 semaines sur la réponse ACR20³ (critère de jugement principal) : 60,8 % (20 mg/semaine) et 63,3 % (40 mg/semaine) versus 29,5 % soit des différences de 31,3 % et 33,8 %.

² Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A et al. Clinical, functional and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis, The Journal of Rheumatology, DOI: 10.3899/jrheum.120964

³ **ACR (« American College of Rheumatology »)** : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- VS ou CRP (C-Réactive Protéine), - douleur évaluée sur une EVA,

L'association a conduit à une amélioration du handicap fonctionnel (score HAQ-DI⁴ à 104 semaines : -0,62 et -0,59 versus -0,25) et à une moindre progression des dommages structuraux (variation du SST m Score de Sharp Total modifié⁵ à 52 semaines : 0,8 et 0,1 versus 2,7).

Sur les 619 patients inclus initialement, 457 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines et 202 ont terminé la phase d'extension en ouvert de 10 ans.

Après 10 ans, respectivement 64,2 %, 49,0 % et 17,6 % des patients ont été répondeurs ACR50, ACR70 et ACR90 dans le groupe adalimumab 40 mg/2 semaines initial + MTX. Le score HAQ-DI a été réduit de moitié (1,4 à 0,7) pour l'ensemble de la population et 42 % des patients ont atteint un état fonctionnel normal (HAQ-DI < 0,5). Pendant 8 ans, le score SSTm est resté sans progression (SSTm ≤ 0,5) pour l'ensemble des patients traités par adalimumab + MTX dès le début de l'étude pour atteindre une valeur de 0,7 après 10 ans. Les patients du groupe adalimumab différé + MTX ont vu la progression de leurs dommages structuraux ralentir dès l'ajout du traitement par adalimumab (année 1) mais les dommages structuraux sont significativement plus importants (mTSS = 6,2 en fin d'étude) que ceux présentés par les patients du groupe adalimumab initial + MTX.

▸ Nouvelles données cliniques issues de la littérature

▪ **Etude AMPLE : adalimumab versus abatacept, en association au MTX (Schiff, 2013⁶) :**

Cette étude de non-infériorité, randomisée, prospective, en simple aveugle a montré la non-infériorité de l'abatacept (125 mg/semaine sans dose de charge) à l'adalimumab (40 mg/2 semaines), en association avec le MTX, en termes de répondeurs ACR20, chez 646 patients ayant une PR active répondant de façon inadéquate au MTX et naïfs de biothérapie, sur un suivi de 2 ans.

Dans la population en intention de traiter, le pourcentage de répondeurs ACR20 à 2 ans a été de 64,8 % dans le groupe abatacept et de 63,4 % dans le groupe adalimumab avec une différence de 1,8 % et un IC_{95%} = [5,6 ; 9,2], dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12 %). Un résultat similaire a été obtenu dans la population per protocole.

Par ailleurs, le pourcentage de patients sans progression radiographique à 2 ans a été de 70,8 % dans le groupe abatacept et de 73,1 % dans le groupe adalimumab et la variation du SST par rapport à l'inclusion a été 0,9 ± 2,6 versus 1,1 ± 8,7.

- activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA, - indice de handicap.
- activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,

⁴ **HAQ-DI (« Health Assessment Questionnaire- Disability Index »)** : le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3 ; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution > 0,25 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

⁵ **SSTm (Score de Sharp modifié)** : le score de Sharp modifié comporte un score d'érosion coté de 0 à 230 et un score de pincement articulaire coté de 0 à 168, soit un score total de 0 à 398.

Un pincement articulaire est recherché sur 15 sites aux mains six sites aux pieds avec une note de 0 à 4 en fonction du stade de pincement (score total de pincement aux mains 0–120 aux pieds 0–48).

⁶ Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Roy Fleischmann. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203843

- **Méta-analyse ayant comparé l'efficacité et de la tolérance des anti-TNF α (infiximab, étanercept, adalimumab, golimumab et certolizumab) en association ou non au MTX au placebo associé ou non au MTX (Aaltonene, 2012⁷) :**

Un total de 26 études a été inclus, représentant une population de 9 862 patients dont 6780 dans le bras interventionnel et 3 082 dans le bras témoin. La durée moyenne de la maladie était variable entre les études et allait de 0,5 à 13 ans. Les caractéristiques initiales des patients variaient entre les études et incluaient un score HAQ moyen entre 1,25 et 1,88, un nombre d'articulations gonflées par patient compris entre 11 et 24 et entre 14,03 et 37,2 pour les articulations douloureuses.

Dans leur ensemble, les anti-TNF α ont permis d'atteindre un pourcentage de patients avec une réponse ACR 50 à 6 mois significativement supérieure au groupe témoin (RR = 4,07, IC_{95%} = [2,70 ; 6,13] ; p<0,00001).

Les résultats concernant les anti-TNF α , pris individuellement, montrent une différence significative versus le groupe témoin pour l'étanercept, l'adalimumab, et le certolizumab mais pas pour le golimumab ni pour l'infiximab (voir tableau 1).

Tableau 1 : résultats en termes de réponse ACR50 à 6 mois

Groupe	Différence (RR [IC _{95%}])
Infiximab	3,08 [0,91 ; 10,43]
Etanercept	8,61 [3,55 ; 20,86]*
Adalimumab	4,34 [3,30 ; 5,70]*
Golimumab	1,56 [0,93 ; 2,60]
Certolizumab	5,95 [3,97 ; 8,92]*

- **Méta-analyse en réseau comparant l'efficacité et la tolérance de 6 médicaments issus des biotechnologies (Singh, 2009⁸) :**

Cette méta-analyse en réseau de 31 études avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 6 médicaments biologiques (abatacept, adalimumab, anakinra, étanercept, infiximab et rituximab) chez des patients atteints de PR. Au total, 7 643 patients ont été inclus dans l'analyse. Le critère de jugement principal de l'efficacité était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 50. Une comparaison indirecte a été réalisée par méta-analyse en réseau de type étoile. La comparaison indirecte a porté sur les 6 médicaments biologiques (avec ou sans traitement de fond) versus placebo (avec ou sans le même traitement de fond). Une régression logistique à effets mixtes a été effectuée avec un modèle à effets aléatoires et basé sur les bras de traitement dans un contexte bayésien empirique.

Un pourcentage plus élevée de patients dans les groupes de médicaments biologiques a atteint une réponse ACR50 par rapport aux groupes placebo et chaque médicament biologique, à l'exception de l'anakinra, était également plus susceptible de conduire à un pourcentage de patients atteignant une réponse ACR 50 supérieure à celle du placebo (voir tableau 2).

⁷ Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2012 ;7, e30275. Doi 10.1371/journal.pone.0030275. Epub 2012 Jan 17.

⁸ Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis. CMAJ 2009. DOI :10.1503/cmaj.091391

Tableau 2 : Résultats sur la proportion de patients atteignant une réponse ACR 50

Médicament biologique	Effet relatif, OR [IC95]	Niveau de preuve selon les auteurs
Abatacept	2,98 [1,79 ; 4,97]	Moyen
Adalimumab	3,70 [2,40 ; 5,70]	Moyen
Anakinra	1,68 [0,83 ; 3,41]	Moyen
Etanercept	4,97 [2,70 ; 9,13]	Moyen
Infliximab	2,92 [1,37 ; 6,24]	Elevé
Rituximab	4,10 [2,02 ; 8,33]	Moyen
Ensemble des médicaments biologiques	3,35 [2,62 ; 4,29]	-

L'hétérogénéité des résultats en termes de réponses ACR 50 était minime ou basse pour abatacept, infliximab et rituximab (I^2 allant de 0 % à 17 %) et importante pour anakinra, adalimumab et étanercept (I^2 de 75 % à 84 %).

L'anakinra a été moins efficace que les traitements suivants en termes de nombre de patients ayant atteint une réponse ACR 50 :

- adalimumab (adalimumab vs anakinra) : OR = 2,20, IC_{95%} = [1,01 ; 4,75] ; p = 0,046),
- étanercept (anakinra vs étanercept) : OR = 0,34, IC_{95%} = [0,14 ; 0,81] ; p = 0,015).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les autres traitements.

5.1.2 Rhumatisme psoriasique

- **Méta-analyse issue de la revue de littérature : comparaison indirecte de l'adalimumab, de l'étaercept et de l'infliximab dans le traitement du rhumatisme psoriasique (Migliore, 2012⁹) :**

Cette méta-analyse de 4 études, randomisées en double aveugle, avait pour objectif principal de comparer de façon indirecte l'efficacité des différents médicaments anti-TNF α chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique et ayant eu une réponse inadéquate aux DMARDs. Au total, 820 patients ont été inclus dans les 4 études analysées. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 après au moins 3 mois de traitement. Les pourcentages de répondeurs ACR 20 ont été analysés pour les groupes anti-TNF α et placebo puis une comparaison indirecte a été effectuée entre les différents traitements anti-TNF α sur la base d'un réseau Bayésien à effet fixe.

Chaque anti-TNF α était significativement supérieur au placebo en termes de patients ayant atteint une réponse ACR 20 (à 3 ou à 6 mois). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différents anti-TNF α (voir tableau 3).

⁹ Migliore A, Bizzi E, Broccoli S et al. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis : mixed treatment comparison using placebo as common comparator. Clin Rheumatol 2012;31:193–194.

Tableau 3 : Méta-analyse - Résultats sur le critère d'efficacité principal (ACR20) et comparaison indirecte des traitements

Comparaison	Odds ratio [IC _{95%}]
Adalimumab vs placebo	6,42 [4,06 ; 10,38]
Etanercept vs placebo	10,28 [5,70 ; 19,30]
Infliximab vs placebo	6,36 [3,29 ; 12,68]
Adalimumab vs étanercept	0,63 [0,29 ; 1,32]
Adalimumab vs infliximab	1,01 [0,44 ; 2,27]
Etanercept vs infliximab	1,62 [0,64 ; 4,01]

5.1.3 Spondylarthrite ankylosante

▮ Nouvelles études cliniques d'efficacité réalisées par le laboratoire

Dans l'indication « **Spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel** » :

- **Etude ATLAS-M03-607** : Résultats à 5 ans post-inclusion de la phase d'extension en ouvert (Sieper, 2012¹⁰).

Cette étude de phase III randomisée en double aveugle, de 24 semaines, a comparé l'adalimumab 40 mg/2 semaines au placebo chez 315 patients ayant une spondylarthrite ankylosante (SA) active avec une réponse inadéquate ou intolérance à au moins un AINS.

Rappel des résultats de la phase initiale :

L'adalimumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 20¹¹ évalué à 12 semaines qui était le critère de jugement principal (58,2 % versus 20,6 %, soit une différence de 37,6 %, $p < 0,001$).

Après 24 semaines, les patients ayant terminé la phase en double aveugle pouvaient être inclus dans la phase d'extension de 236 semaines au cours de laquelle tous les patients étaient traités par adalimumab 40 mg/2 semaines, cependant, à la demande de la FDA, les patients non répondeurs au critère ASAS 20 aux semaines 12,16 ou 20 ($n = 155$, 49,2 %) ont été traités en ouvert adalimumab et ont été considérés comme non-répondeurs dans l'analyse statistique de la phase en double aveugle.

Après 5 ans de traitement par adalimumab parmi les patients initialement traités par adalimumab ($n = 125$), la proportion de patients ayant une bonne réponse clinique s'est maintenue avec 70,4 % de répondeurs ASAS 40, 77,4 % de répondeurs BASDAI 50¹² et 65,3 % de patients atteignant le seuil d'amélioration majeure ASDAS MI¹³.

¹⁰ Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:700-6.

¹¹ **ASAS ("Assessment in Ankylosing Spondylitis")** : il s'agit d'un critère composite comprenant 4 items :
 - la mobilité déterminée par le BASFI (« Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index ») qui évalue le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur le degré de mobilité fonctionnelle du patient appréciées par lui-même sur l'échelle visuelle analogique
 - le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
 - le degré d'inflammation apprécié par la moyenne des 2 derniers EVA de BASDAI (« Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ») qui détermine l'intensité et la durée de la raideur matinale.
 - appréciation globale par le patient sur l'EVA

ASAS 20 : un sujet est considéré comme répondeur s'il présente une amélioration d'au moins 20 % d'au moins 3 des 4 items du score ASAS sans aggravation du quatrième item.

¹² **BASDAI (« Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index »)** : indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6

Les données radiographiques à 104 semaines (second critère de jugement principal de l'étude) n'ont pas été fournies.

Dans l'indication « **Spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens** » :

- **Etude ABILITY 1** : résultats à 3 ans de la phase d'extension ouverte (données non publiées)
Cette étude de phase III randomisée en double aveugle, de 12 semaines, a comparé l'adalimumab 40 mg/2 semaines au placebo chez 192 patients atteints de spondyloarthrite axiale active, ne répondant pas aux critères de New York modifiés¹⁴ pour la spondylarthrite ankylosante, en échec ou intolérant à au moins un AINS ou ayant une contre-indication aux AINS.

Lors de la phase initiale de l'étude, l'adalimumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 12 qui était le critère de jugement principal : 36,3 % versus 14,9 %, soit une différence de 21,4 % ($p < 0,001$).

Analyse post-hoc dans la sous-population des patients correspondant à l'indication retenue par l'AMM (76 % des patients inclus), c'est-à-dire ceux ayant des signes objectifs d'inflammation (IRM sacro-iliaque et/ou rachidienne positive et/ou taux de CRP élevé) : l'adalimumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40 : 40,6 % versus 13,7 %, soit une différence de 26,9 % ($p < 0,001$).

A l'issue de la période en double aveugle, les patients ayant terminé l'étude pouvaient être inclus dans une phase d'extension ouverte de 144 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par adalimumab.

Au cours de la phase d'extension, dans le sous-groupe des patients ayant des signes d'inflammation, le pourcentage de répondeurs ASAS 40 a été de 70,6 % à 3 ans chez les patients ayant reçu le placebo pendant la phase randomisée puis l'adalimumab pendant la

questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

¹³ **ASDAS (« Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score »)** : score prenant en compte, la douleur rachidienne, la durée de la raideur matinale, l'évaluation globale par le patient, la douleur ou épanchement articulaire périphérique, et la CRP assortis de différents indices. Ce score, plus performant que le BASDAI, introduit un élément biologique objectif avec la CRP.

ASDAS < 1,3 : maladie inactive

1,3 ≤ ASDAS < 2,1 : activité modérée

2,1 ≤ ASDAS < 3,5 : activité élevée

DAS ≥ 5,1 : activité très élevée

Une variation ≥ 1,1 est considérée comme une amélioration importante et une variation ≥ 2,0 comme majeure (MI : « Major Improvement »).

¹⁴ **Critères de New York modifiés** :

A – Diagnostic

1. Critères cliniques

a) lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos

b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal

c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe

2. Critères radiologiques

Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou sacroiliite de grades 3-4 unilatérale

B – Gradation

1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique

2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :

a) de 3 critères cliniques

b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacroiliites doivent être envisagées)

phase d'extension et de 67,4 % après 3 ans pour les patients ayant reçu l'adalimumab pendant la phase randomisée et la phase d'extension.

5.1.4 Arthrite juvénile idiopathique

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude de phase III versus placebo chez 46 patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite liée à l'enthésite¹⁵. Les patients ont été traités par 24 mg/m² (maximum 40 mg toutes les 2 semaines) ou par placebo pendant 12 semaines suivies d'une période d'extension ouverte de 192 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par adalimumab.

A l'inclusion, le nombre moyen d'articulations arthritiques était de 7,8 et le nombre moyen d'enthésites de 8,1. Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de réduction du nombre d'articulations arthritiques par rapport à l'inclusion a été plus importante avec l'adalimumab (-62,6 %) qu'avec le placebo (-11,6 %, p = 0,039). Les résultats disponibles à la semaine 52 montrent le maintien de l'efficacité de l'adalimumab chez les patients traités par adalimumab depuis le début de l'étude, avec un pourcentage de réduction du nombre d'articulations arthritiques de 88,7 %.

5.1.5 Maladie de Crohn

▀ Nouvelle étude clinique d'efficacité réalisée par le laboratoire

- **Étude ADHERE** : Résultats à l'issue de la phase d'extension ouverte de 3 ans de l'étude CHARM (Panaccione, 2013¹⁶)

CHARM est une étude de phase III, randomisée en double aveugle de 56 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab (40 mg/2 semaines ou 40 mg/semaine) versus placebo sur le maintien de la rémission clinique chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère ayant répondu [diminution du CDAI¹⁷ d'au moins 70 points (réponse RC-70)] au traitement d'induction par adalimumab lors d'une phase ouverte de 4 semaines (Panaccione, 2013¹⁸). A partir de la semaine 12, les patients sous placebo ayant une poussée (augmentation du score CDAI d'au moins 70 points par rapport à la valeur de ce même score à la semaine 4 et CDAI > 220) ou une « non réponse » (pas d'augmentation du score CDAI d'au moins 70 points par rapport à la valeur à l'inclusion) pouvaient continuer à être traités par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines de façon ouverte et éventuellement par adalimumab 40 mg/semaine en cas de nouvelle poussée ou de non-réponse.

¹⁵ Burdos-Vargas R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care & Research* 2015;67:1503-12

¹⁶ Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1236-47

¹⁷ **Score CDAI (« Crohn's Disease Activity Index »)** : Mesure standard de l'efficacité du traitement évaluant les signes nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être général, les autres événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéique, l'hématocrite et le poids. Le score s'échelonne de 0 à 600. Le patient est considéré en rémission lorsque son score CDAI est inférieur à 150, et qu'il y a une réponse clinique lorsqu'on observe une chute du score CDAI supérieure ou égale à 70 ou à 100.

- CDAI < 150 : MC inactive (rémission)
- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées
- 300 > CDAI > 450 : poussées plus sévères
- 450 > CDAI : poussées très sévères (MC sévère)
- 220 > CDAI > 450 : MC modérée à sévère.

¹⁸ Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et Al. Comparison of Two Adalimumab Treatment Schedule Strategies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the CHARM Trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1170-9.

Les patients répondeurs ayant terminé l'étude CHARM (semaine 56) pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte au cours de laquelle tous les patients étaient traités par adalimumab 40 mg/2 semaines ou 40 mg/semaine.

Résultats de la phase d'extension 4 ans post-inclusion dans l'étude CHARM :

L'étude a porté sur les 329 patients inclus dans l'étude CHARM dans les deux bras adalimumab et ayant atteint une réponse clinique RC-70 à la semaine 56.

Dans cette population, un score CDAI moyen < 150 (rémission clinique) a été obtenu dès la semaine 8 et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude (semaine 212).

Quel que soit le rythme d'administration de l'adalimumab, le pourcentage de patients en rémission clinique a été de 70,6 % à la semaine 56 et de 73,7 % à la semaine 212 en tenant compte uniquement des cas observés.

Les analyses avec méthode d'imputation ont montré des résultats plus faibles et non concordants : 50,5 % de patients en rémission clinique à la semaine 56 et 30,1 % à la semaine 212 selon la méthode hybride d'imputation des non-répondeurs (hNRI) et un pourcentage de patients en rémission clinique de 59,9 % à la semaine 56 et de 56,5 % à la semaine 212 selon la méthode « Last Observation Carried Forward » (LOCF)

Chez les patients traités uniquement par adalimumab 40 mg/2 semaines, le pourcentage de patients en rémission clinique a été de 86,5 % à la semaine 56 et de 95,2 % à la semaine 212 selon la méthode des cas observés, de 39,5 % à la semaine 56 et de 17,4 % à la semaine 212 selon la méthode LOCF.

▀ **Nouvelles données cliniques issues de la littérature**

▪ **Méta-analyse d'études comparatives versus placebo (Huang, 2011¹⁹) :**

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab versus placebo pour l'induction et la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn âgés de 18 à 75 ans. Les études sélectionnées devaient être randomisées versus placebo et réalisées chez des patients âgés de 18 à 75 ans.

La revue de la littérature a permis de sélectionner 4 études déjà examinées par la Commission de la transparence (CLASSIC I, GAIN, CHARM et ADHERE). Deux études ont évalué la réponse clinique et la rémission des patients en phase d'induction et deux études en phase d'entretien.

Les résultats de la méta-analyse ont confirmé la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo.

▪ **Etude adalimumab versus azathioprine et mésalamine dans la prévention des récurrences post-opératoires (Savarino, 2013²⁰) :**

Cette étude randomisée ouverte, chez 51 patients ayant bénéficié d'une résection iléo-colique droite a montré la supériorité de l'adalimumab par rapport à la mésalamine et à l'azathioprine en termes de pourcentage de récurrence endoscopique moindre après 2 ans (6,3 % avec l'adalimumab versus 64,7 % et 83,3 % avec l'azathioprine et la mésalamine respectivement) et en termes de récurrence clinique moindre après 2 ans (12,5 % versus 64,7 % et 50,0 %).

¹⁹ ML Huang, ZH Ran, J Shen et al. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 165-72

²⁰ E Savarino, G Bodini, P Dulbecco et al. Adalimumab Is More Effective Than Azathioprine and Mesalamine at Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Amn J Gastroenterol* 2013; 108:1731-42;

5.1.6 Rectocolite hémorragique

▮ Nouvelle étude clinique d'efficacité réalisée par le laboratoire

Dans l'indication : « **Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré** » :

- **Etude M10-223 (ULTRA 3)** ²¹ : Résultats intermédiaires à 3 ans de cette phase d'extension ouverte de 240 semaines des études pivots ULTRA 1 et ULTRA 2 qui avaient inclus des patients ayant RCH modérée à sévère et naïfs d'anti-TNF α .
A la date de l'analyse intermédiaire, 592 patients ayant terminé l'une des deux études pivots ont été inclus dans l'étude M10-223 dont 334 (56,4 %) proviennent de l'étude ULTRA 1 et 258 (43,6 %) de l'étude ULTRA 2. Les patients ont été traités par adalimumab 40 mg/2 semaine ou 40 mg/semaine en fonction de leur groupe d'origine dans les études ULTRA 1 et ULTRA 2.
A l'issue des études ULTRA 1 et ULTRA 2, 52,3 % des patients étaient en rémission clinique (score Mayo \leq 2 et aucun sous-score individuel $>$ 1). Ces chiffres sont restés globalement stables jusqu'à la semaine 180 avec 52,0 % des patients en rémission clinique
Le niveau des scores Mayo d'activité de la maladie, moyens et médians, étaient bas au moment de l'inclusion des patients dans l'étude M10-223 en comparaison avec les niveaux d'activité modérée à sévère (scores Mayo d'activité de 6 à 12) nécessaires à l'inclusion dans les études ULTRA 1 et ULTRA 2. L'activité de la maladie a donc déjà été nettement réduite chez ces patients à l'issue des études M06-826 et M06-827. Ces faibles scores d'activité de la maladie se sont maintenus jusqu'à la semaine 144 (score Mayo moyen de 3,4 soit une diminution de $-0,1 \pm 3,15$ par rapport à l'inclusion).

5.1.7 Psoriasis

▮ Nouvelles études cliniques d'efficacité réalisées par le laboratoire

Dans l'indication : « **Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés** » :

- **Etude M03-658** : Résultats à 172 semaines de cette étude d'extension ouverte incluant des patients ayant participé à des études cliniques de phase II et de phase III ayant évalué l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis (données non publiées)
Les patients inclus avaient soit prématurément quitté une de ces études en raison d'une rechute ou d'une réponse inadéquate au traitement (études M02-538, M03-596, M03-656), soit terminé l'étude (études M02-529, M03-596, M03-656, M04-716).
L'objectif de cette étude d'extension est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une stratégie de traitement par adalimumab composée d'une période d'interruption de traitement puis d'une période de reprise du traitement chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant déjà participé à une étude adalimumab.
L'étude M03-658 se décompose en trois périodes :
 - Période O (« open-label » : en ouvert) : Période d'extension en ouvert durant au minimum 104 semaines avec un maximum de 252 semaines. A partir de la semaine 24, les patients avec une réponse insuffisante ($<$ PASI 50 par rapport à l'inclusion dans l'étude de phase

²¹ Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S. et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol. 2014;109:1771-80. doi: 10.1038/ajg.2014.242. Epub 2014 Aug 26.

II/III précédente) pouvaient être traités par adalimumab 40 mg/semaine, jusqu'à obtention d'une réponse PASI 75.

- Période W (« withdrawal » : interruption du traitement) : Période d'interruption de traitement par adalimumab durant au maximum 52 semaines jusqu'à une rechute (PGA \geq 3). Cette période a été implémentée suite à l'amendement n°6.
- Période R (« retreatment » : reprise du traitement) : Période de 16 semaines de reprise du traitement par adalimumab (80 mg à la semaine 0 puis 40 mg/2 semaines à partir de la semaine 1 et pendant 15 semaines). Cette période a été implémentée suite à l'amendement n°6.

Un total de 1469 patients a été inclus dans la période 0, 608 dans la période W et 525 dans la période R.

Chez les patients qui n'ont pas eu d'interruption de traitement à leur inclusion dans la période O (exposition totale de 124 et 160 semaines), la proportion de patients atteignant un score PGA de 0 ou 1 a été plus faible à la semaine 108 (46,2 % et 59 %) qu'à l'inclusion (68,1 % et 70 %) alors que le pourcentage de répondeurs PGA = 0 est resté stable (24,5 % et 32,2 % à l'inclusion versus 25,8 % et 31,4 % à la semaine 108).

- **Etude M03-658** : Résultats à 3 ans de cette phase d'extension ouverte de l'étude REVEAL (M03-656), étude randomisée, en double aveugle de 52 semaines qui a comparé l'adalimumab (80 mg à S0 puis 40 mg/2 semaines au placebo chez 1212 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (Gordon, 2012²²).

L'étude REVEAL était composée de 3 périodes :

- Période A : randomisée en double aveugle de 16 semaines comparant l'adalimumab au placebo.
- Période B : traitement par adalimumab en ouvert jusqu'à S33 pour les patients (n = 580) ayant eu moins une réponse PASI 75 à S16.
- Période C : randomisation des patients avec une réponse supérieure au PASI 75 à S33 dans un groupe adalimumab (n = 250) ou placebo (n = 240). Cette période avait pour objectif d'évaluer la perte de réponse adéquate à S52.

Rappel des résultats de l'étude REVEAL :

Après 16 semaines de traitement, l'adalimumab a été supérieur en termes de réponse PASI 75 (critère de jugement principal) avec 70,9 % versus 6,5 %, ($p < 0,001$). La réponse PASI 75 s'est maintenue jusqu'à S33 chez les patients traités en continu par adalimumab.

Au cours de la période C, 4,9 % des patients traités par adalimumab ont eu une perte de réponse adéquate²³ versus 28,4 % des patients dans le groupe placebo ($\Delta = -23,5\%$, $IC_{95\%} = [-30,2 ; -16,9]$).

Résultats à 3 ans de la phase d'extension M03-658 :

A l'issue de l'étude REVEAL, les patients pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte pour être traités par adalimumab pour une durée supplémentaire d'au moins 108 semaines :

- A partir de la semaine 16 pour les patients répondeurs $<$ PASI 75 : Groupe A (n = 198)
- A partir de la semaine 33 pour les patients répondeurs PASI 50 à $<$ PASI 75 inclus dans la phase d'extension ouverte à la semaine 33 : Groupe B (n = 47)
- S'ils avaient été re-randomisés dans le groupe adalimumab à la semaine 33 de l'étude REVEAL (répondeurs \geq PASI 75 jusqu'à la semaine 33 au moins). Ces patients pouvaient avoir complété la période C ou l'avoir interrompue suite à une réponse inadéquate, puis ont été inclus dans la phase d'extension ouverte : Groupe C (n = 250)

²² KG Gordon, RG Langley, C Leonardi et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2006;55:598-606.

²³ La perte de réponse adéquate a été définie comme une perte de 6 points de PASI par rapport à S33 ou une réponse inférieure au PASI 50 par rapport à celui obtenu à S0.

- S'ils avaient été randomisés dans le groupe placebo à l'inclusion dans l'étude REVEAL puis ont été inclus la phase d'extension ouverte pour être traités par adalimumab durant l'étude REVEAL : Groupe D (n = 345).

Dans le groupe C, la moitié des patients avaient une réponse maintenue jusqu'à la fin de l'étude REVEAL. Ils ont été traités sans interruption par adalimumab pendant l'étude REVEAL et la phase d'extension ouverte.

Respectivement 100 %, 67 % et 33 % des patients du groupe C étaient répondeurs PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à S33 de l'étude REVEAL et 84 %, 58 % et 33 % l'étaient à S52. Les pourcentages de répondeurs PASI 75 et PASI 90 ont diminué lors de la période C de l'étude REVEAL mais se sont stabilisés durant les 2 années suivantes avec respectivement 82 % et 56 % de répondeurs à la semaine 112 et 76 % et 50 % à la semaine 160. La proportion de patients répondeurs PASI 100 est restée constamment supérieure ou égale à 30 % durant les 3 années d'étude avec 34 % de patients répondeurs PASI 100 à la semaine 112 et 31 % à la semaine 160.

- **Etude REACH** : Etude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère avec une atteinte des mains et/ou des pieds. Cette étude a deux périodes : une période de 16 semaines en double aveugle versus placebo, suivie par une extension ouverte de 12 semaines (Leonardi, 2010²⁴).

Les patients inclus devaient avoir un psoriasis en plaques modéré à sévère avec atteinte des mains et/ou des pieds depuis au moins 6 mois ayant un score hfPGA supérieur ou égal à 3 à l'inclusion et la mise en évidence d'une atteinte psoriasique sur au moins une région cutanée différente des mains et des pieds.

Cette étude a porté sur population de 72 patients dont 49 dans le groupe adalimumab et 23 dans le groupe placebo.

L'adalimumab a été supérieur au placebo en termes de réponse hfPGA²⁵ 0 ou 1 à S16 (critère de jugement principal) : 15/49 patients (31 %) versus 1/23 patients (4 %, p = 0,01).

A S28, la réponse a été maintenue avec 12/49 patients (25 %) dans le groupe adalimumab versus 9 % dans le groupe placebo.

A noter que les patients du groupe adalimumab avaient un psoriasis plus ancien, plus étendu et touchant dans 80 % des cas paumes et pieds alors que dans le groupe placebo, le psoriasis touchait uniquement les pieds seuls dans 61 % des cas et les paumes seules dans 35 % des cas. Un pourcentage important de patients a arrêté prématurément l'étude. L'étude a été réalisée sur faible nombre de patients et aucun calcul de l'effectif de l'étude n'a été fourni.

▮ Nouvelles données cliniques d'efficacité issues de la littérature

Méta-analyse d'études randomisées ayant comparé différents médicaments biologiques du psoriasis en plaques modéré à sévère (Schmitt, 2013²⁶) :

Cette méta-analyse de 16 études avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements biologiques dans la prise en charge du psoriasis en accord avec les conditions d'utilisation approuvées par l'Union Européenne (Puig, 2013²⁷). Les études sélectionnées dans cette méta-analyse étaient des comparatives, randomisées en simple ou double aveugle ayant évalué l'un

²⁴ C Leonardi, R Langley, K Papp et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet. Arch Dermatol 2011;147:429-36.

²⁵ hfPGA (« hands and feet Physician's Global Assessment ») : évaluation globale de la sévérité de la maladie au niveau des mains et des pieds par le médecin de 0 ou 1.

²⁶ J Schmitt, S Rosumeck, G Thomaschewski et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. British J Dermatol 2014; 170, : 274–303

²⁷ L Puig, A Lopez, E Vilarrasa et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1633-53

des traitements suivants en monothérapie vs placebo : infliximab, adalimumab, étanercept ou ustekinumab. Au total 6 905 patients ont été inclus dans les 16 études.

Les analyses ont été réalisées en utilisant un modèle fixe de Mantel-Haenszel ou un modèle à effet aléatoire (DerSimonian et Laird) selon l'hétérogénéité des études.

Pour les modèles comparatifs, la différence pondérée du risque absolu a été calculée afin de minimiser la variabilité inter-études et de limiter l'impact des études avec des intervalles de confiances larges.

Résultats :

Toutes les études ont été réalisées versus placebo. Les patients des études incluses dans la méta-analyse pouvaient recevoir aux doses recommandées l'adalimumab (1 470 patients), l'étanercept (2 367 patients), l'infliximab (1 072 patients) ou l'ustekinumab (1 996 patients).

La méta-analyse a montré la supériorité de chacun de ces traitements par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75 :

- infliximab : à la semaine 10, RD vs placebo = 75,7 %, IC_{95%} = [72,1 ; 79,3]
- ustekinumab 45 mg : à la semaine 12, RD vs placebo = **70,1 %**, IC_{95%} = [65,8 ; 74,3]
- ustekinumab 90 mg : à la semaine 12, RD vs placebo = **66,5 %**, IC_{95%} = [60,2 ; 72,9]
- adalimumab : à la semaine 16, RD vs placebo = **63,0 %**, IC_{95%} = [59,3 ; 66,7]
- étanercept 50 mg 2 fois par semaine : à la semaine 12, RD vs placebo = **43,5 %**, IC_{95%} = [40,0 ; 47,1]
- étanercept 25 mg 2 fois par semaine ou 50 mg 1 fois par semaine : à la semaine 12, RD vs placebo = **31,0 %**, IC_{95%} = [26,6 ; 35,4].

05.2 Tolérance

5.2.1 Données issues des études de tolérance à long terme

5.2.1.1 Arthrite juvénile idiopathique

Conformément à la demande de la Commission de la transparence, le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires du Registre STRIVE, mis en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR), afin de disposer de données de tolérance à long terme chez l'enfant de 2 à 17 ans. Cette étude prévoit un suivi total de 10 ans.

Registre STRIVE – P10-262 : Résultats intermédiaires à 4 ans de ce registre observationnel multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme d'HUMIRA chez des enfants atteints d'AJI modérément à sévèrement active (atteinte d'au moins 5 articulations à l'inclusion) (données non publiées).

Tous les patients atteints d'AJI et traités par HUMIRA et/ou du MTX qui n'ont participé à aucune autre étude (groupe « Starter ») ainsi que les patients issus des études DE038 et M10-444 (groupe « Rollover ») sont éligibles à l'inclusion dans le registre STRIVE.

Les patients sont suivis pendant 10 ans qu'ils soient dans le bras HUMIRA ou dans le bras MTX. Pour les patients qui passeraient du bras MTX au bras HUMIRA en cours d'étude (groupe « Switch »), la période de suivi de 10 ans débiterait lors du passage d'un bras de traitement à l'autre.

Caractéristiques des patients inclus :

L'objectif initial était d'inclure 800 patients : 500 dans le bras HUMIRA et 300 dans le bras MTX.

Au 1^{er} juin 2013, 778 patients ont été inclus et 765 patients ont été traités (**459** dans le bras HUMIRA et **306** dans le bras MTX). Les inclusions ont été arrêtées pour le bras MTX mais se poursuivent pour le bras HUMIRA jusqu'à atteinte d'un effectif de 500 patients.

La répartition des patients au 1^{er} juin 2013 et leurs caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau 4.

Au total, 131 patients (42,8 %) dans le groupe MTX et 81 patients (17,6 %) dans le groupe HUMIRA ont interrompu leur traitement à base de MTX seul, HUMIRA seul ou HUMIRA + MTX principalement pour manque d'efficacité (8 à 9 % et dans le groupe « Switch » 14 %), événement indésirable (et dans le groupe MTX, nécessité d'un traitement supplémentaire (25 %). Ces patients sont tout de même invités à rester dans l'étude pour un suivi de tolérance et d'efficacité.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients de l'étude STRIVE

Caractéristiques	Total MTX N = 306	HUMIRA			Total HUMIRA N = 459
		« Rollover » N = 24	« Starter » N = 400	« Switch » N = 35	
Filles/femmes, n (%)	234 (76,5)	21 (87,5)	268 (67,0)	25 (71,4)	314 (68,4)
Caucasiens, n(%)	274 (91,0)	22 (91,7)	346 (90,6)	31 (88,6)	399 (90,5)
Age (années), n (%)					
< 4 ans	20 (6,5)	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
4 – 8 ans	111 (36,6)	13 (54,2)	74 (18,5)	2 (5,7)	6 (1,3)
9 – 12 ans	24 (7,8)	2 (8,3)	36 (9,0)	10 (28,6)	97 (21,1)
13 – 17 ans	86 (28,1)	6 (25,0)	229 (57,3)	18 (51,4)	253 (55,1)
≥ 18 ans	0	3 (12,5)	5 (1,3)	1 (2,9)	9 (2,0)
Poids (kg), n (%)					
< 15 kg	22 (7,2)	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
15 – 30 kg	104 (34,2)	14 (60,9)	68 (18,1)	7 (20,0)	89 (20,6)
≥ 30 kg	178 (58,6)	9 (39,1)	306 (81,6)	28 (80,0)	343 (79,2)
Ancienneté de l'AJI, années	1,3 ± 2,40	-	3,8 ± 3,97	-	3,8 ± 3,97
CRP (mg/dl)	1,4 ± 3,95	1,6 ± 2,89	1,5 ± 7,22	0,8 ± 1,38	1,5 ± 6,81
VS (mm/h)	18,9 ± 19,29	25,1 ± 21,81	18,5 ± 18,94	17,1 ± 15,12	18,5 ± 18,70

Cinquante-quatre patients issus du groupe MTX (17,6 %) et 22 patients issus du groupe HUMIRA (4,8 %) ont arrêté l'étude. Seuls 23 patients (1,3 %) sur les 459 patients traités par HUMIRA ont quitté l'étude en raison d'un problème de tolérance au traitement (survenue d'un événement indésirable, d'un événement indésirable grave ou d'un événement indésirable d'intérêt). Les patients dont la participation au registre STRIVE a été interrompue sont éligibles à un suivi de 10 ans dans le « Health Care Provider process » sur recommandation de leur médecin pour un nouveau suivi de tolérance.

Résultats de tolérance à 4 ans :

Aucun décès n'a été recensé au 1^{er} juin 2013. Seize patients du bras MTX (5,2 %) et 30 patients du bras HUMIRA (6,5 %) ont rapporté au moins un événement indésirable grave.

Au 1^{er} juin 2013 :

- 7 patients du bras MTX (2,3 %) et 12 patients du bras HUMIRA (2,6 %) ont rapporté **une infection grave** ;
- 2 patients du bras MTX (0,7 %) et 6 patients du bras HUMIRA (1,3 %) ont rapporté une **réaction allergique** ;
- 1 patient du bras MTX (qui est passé à une bithérapie HUMIRA + MTX à 71 jours) a rapporté une **pancréatite** au jour 420 qui a été soignée 6 jours après : l'événement a été considéré comme étant non lié au MTX ;
- 3 patients (1,0 %) du bras MTX et 2 patients du bras HUMIRA ont rapporté des **événements hématologiques** ;
- 1 patient du bras HUMIRA a rapporté des **troubles épileptiques** légers, sans gravité et considérés comme étant probablement non liés à HUMIRA ;
- 2 patients du bras MTX (0,7 %) et 3 patients du bras HUMIRA (0,7 %) ont rapporté un **début ou une aggravation de psoriasis** ;

- 3 patients du bras MTX (1,0 %) et 20 patients du bras HUMIRA (4,4 %) ont rapporté un événement indésirable lié à une **réaction au site d'injection** ;
- 63 patients du bras MTX (20,6 %) et 71 patients du bras HUMIRA (15,5 %) ont subi un événement indésirable lié ou probablement lié à leur traitement dans le registre ;
- 23 patients du bras MTX (7,5 %) et 25 patients du bras HUMIRA (5,4 %) ont interrompu leur traitement à cause d'un événement indésirable ;
- Aucun événement indésirable parmi les suivants n'a été observé : infections opportunistes, candidose orale, tuberculose, légionellose, lymphome, lymphome T hépatosplénique, cancer de la peau non mélanome, leucémie, autres cancers, affections démyélinisantes, vascularite, sarcoïdose, diverticulose, perforation intestinale, rétrécissement intestinal, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, insuffisance hépatique et autres événements hépatiques, réactivation d'hépatite B, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, infection du myocarde, embolie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, leuco-encéphalopathies, sclérose latérale amyotrophique, erreur de traitement liée à l'administration d'HUMIRA élévation des créatines kinases, syndrome des anti-phospholipides et auto-anticorps associés.

Au 1^{er} juin 2013, 68 patients (21 du bras MTX et 47 du bras HUMIRA) ont rapporté au moins une fois une uvéite en lien avec leur AJI.

Étude M10-444 : Résultats à 120 semaines de l'étude M10-44 de phase IIIb, non comparative dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance de l'adalimumab chez des **patients âgés de 2 à 4 ans ou de plus de 4 ans** et pesant moins de 15 kg, atteints d'AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active avec au moins 5 articulations actives répondant de façon insuffisante ou ayant une intolérance à au moins un DMARD (Kingsbury²⁸).

Les patients inclus ont suivi un traitement à base d'HUMIRA dosé à 24 mg/m² (dose maximum de 20 mg) administré toutes les deux semaines avec la possibilité de continuer un précédent traitement par MTX, AINS et/ou corticoïdes à faible dose.

Effectifs et caractéristiques des patients inclus :

Cette étude a inclus 32 patients inclus (17 en Europe, 15 aux Etats-Unis) qui ont reçu au moins une dose d'HUMIRA. Six patients ont interrompu l'étude :

- 2 patients ont arrêté l'étude avant la semaine 60
- 1 patient a arrêté l'étude à la semaine 60
- 3 patients ont arrêté l'étude après la semaine 60.

Sur les 32 patients inclus, 26 (81 %) ont terminé l'étude (120 semaines) après avoir atteint l'âge et/ou le poids limite définis par les critères d'inclusion.

Les patients inclus, âgés de 3 ans en moyenne, étaient majoritairement des filles (87,5 %) et pesaient 13,4 kg en moyenne.

Le nombre d'articulations enflammées moyen était de $10 \pm 7,5$, le nombre d'articulations à mobilité limitée moyen de $8,6 \pm 7,7$ et la CRP de $1,6 \pm 2,4$ mg/dL. Le score d'évaluation globale par le médecin était de $55,3 \pm 19,7$ (EVA) et celui des parents de $47,6 \pm 25,91$.

Les traitements antérieurs étaient : MTX (78,1 %), AINS (62,5 %) et corticoïdes systémiques (68,8 %).

Les traitements concomitants ont été : MTX (84,4 %), AINS (56,3) et corticoïdes systémiques (62,5 %).

²⁸ DJ Kingsbury, B Bader-Meunier, G Patel et al. Safety, effectiveness and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. Clin Rheumatol 2014;33:1433-41

Résultats de tolérance :

La durée d'exposition moyenne à HUMIRA a été de 515 jours (exposition maximum de 910 jours). Tous les patients ont été traités par HUMIRA pendant au moins 57 jours.

Un événement indésirable a été rapporté par 26 patients (90,6 %) des patients (26 patients). Les événements indésirables les plus souvent rapportés (≥ 10 %) ont été une nasopharyngite (25 %), une pyrexie (22 %), une bronchite, une toux, une rhinorrhée et des infections respiratoires hautes (19 %), une otite, une aggravation d'AJI, des vomissements (16 %), des diarrhées, une gastro-entérite, un rash cutané et une rhinite (13 %).

Seuls 2 patients sont sortis de l'étude à cause d'un événement indésirable (aggravation d'AJI et manque d'efficacité avec poussée d'AJI).

Cinq patients ont rapporté des événements indésirables considérés comme graves (caries dentaires, gastro-entérite à rotavirus, aggravation d'AJI, diabète de type I, varicelle) considérés par les investigateurs comme étant non liés ou probablement non liés au traitement par HUMIRA.

Aucun événement indésirable d'intérêt lié à la nature pharmacologique du traitement (anti-TNF α) n'a été observé parmi les suivants : insuffisance cardiaque congestive, affection démyélinisante, syndrome pseudo-lupique, cancer, infection opportuniste, tuberculose, dyscrasie et décès.

La plupart des cas d'infections observés sont des cas d'infections légères ou modérées. Tous les cas observés, mis à part pour 5 patients, sont considérés comme étant non liés ou probablement non liés à HUMIRA par l'investigateur. Trois cas d'infection grave ont été observés, également considérés comme étant non liés ou probablement non liés à HUMIRA par l'investigateur.

Quatre cas d'infection au site d'injection probablement liée à HUMIRA ont été observés.

La croissance des enfants (variations de poids et de taille) n'a pas été affectée par un traitement par HUMIRA : aucune stagnation dans les paramètres de poids et de taille n'a été constatée.

5.2.1.2 Maladie de Crohn

Registre P06-134 – PYRAMID : Etude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer, en conditions réelles de traitement, la tolérance d'HUMIRA à long terme administré chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère. Ce registre a été mis en place dans le cadre du PGR. Il a débuté en septembre 2007 et se terminera en décembre 2015 avec plus de 5 000 patients atteints de la maladie de Crohn au stade modéré à sévère. A ce jour, il n'y a pas de nouvelles données par rapport aux données intermédiaires fournies lors de l'extension d'indication à la maladie de Crohn modérée (avis du 24/07/2013).

5.2.1.3 Psoriasis

Registre ESPRIT : Résultats à 5 ans (au 30 novembre 2013) de cette étude observationnelle, post-marketing, multicentrique et internationale d'une durée de 10 ans dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme d'HUMIRA chez des **patients adultes** atteints de psoriasis en plaques chronique²⁹. Ce registre a été mis en place dans le cadre du PGR.

Effectifs et caractéristiques des patients inclus :

Les inclusions dans le registre ESPRIT sont closes, le dernier patient ayant été inclus le 08 novembre 2012 : 6059 patients ont été inclus dans le registre et traités par HUMIRA, dont environ 1000 en Europe.

Le pourcentage de patients ayant quitté l'étude est de 10,6 % (n = 643), principalement en raison des perdus de vue (3,6 %) et des retraits de consentement (3,1 %).

²⁹ Menter A et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2015;73:410-19.e6

Les patients inclus étaient âgés de 47,2 ans et étaient majoritairement des hommes (57,6 %). Des événements indésirables ont été rapportés chez 21,4 % des patients, dont 9,8 % étaient graves et 8,3 % liés au traitement.

Les principaux événements indésirables ont été une infection (9,8 %), grave dans 2,7 % des cas. Un cancer a été observé chez 2,3 % des patients, il s'agissait d'un cancer de la peau non mélanome dans 1,1 % des cas.

Le taux d'incidence des événements indésirables graves est de 5,5 EI/100 PA parmi la globalité des patients traités par HUMIRA et de 5,4 EI/100 PA parmi les patients de la population « nouvelle prescription ». Ces taux d'incidence sont similaires à ce qui a été observé lors du dernier rapport intermédiaire à 4 ans (5,6 EI/100 PA et 5,3 EI/100 PA respectivement).

Aucun cas de réactivation d'hépatite B, de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T, de leucémie, de syndrome de Stevens-Johnson, d'événement indésirable lié à un érythème polymorphe, de vascularite cutanée, de sclérose latérale amyotrophique, de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, de leuco-encéphalopathie multifocale progressive, de carcinome à cellules de Merkel, de macroglobulinémie de Waldenström ou de glioblastome n'a été observé.

Le nombre de décès observés durant le registre ESPRIT a été inférieur à ce qui était attendu dans la population générale (ration standardisé de 0,30 (IC_{95%} = [0,19 ; 0,44]).

5.2.2 Données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni 5 méta-analyses publiées dans la littérature :

- **Méta-analyse de Lopez-Olivo (2012)**³⁰ ayant inclus 63 études dont l'objectif était d'évaluer le risque de cancer chez des patients présentant une PR et inclus dans des études évaluant la tolérance d'au moins un traitement biologique versus placebo ou DMARD. Le suivi des études était d'au moins 24 semaines.

Il n'a pas été montré de différence significative entre les patients recevant un anti-TNF α en particulier, en association à un DMARD ou non, par rapport au groupe contrôle, concernant l'incidence des cancers dans les études. Les résultats pour l'adalimumab sont les suivants :

- adalimumab en monothérapie vs contrôle : OR = 0,60, IC_{95%} = [0,20 ; 1,80],
- adalimumab en association à un DMARD vs contrôle : OR = 1,80, IC_{95%} = [0,61 ; 5,40].

- **Méta-analyse Burmester (2013)**³¹ ayant inclus 71 études dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de l'adalimumab, quel que soit le dosage utilisé, dans ses indications (dans 65 % des études il s'agissait de la PR). Les études sélectionnées pouvaient être contrôlées, randomisées, ouvertes ou des phases d'extension à long terme. Le suivi des études a porté sur une période d'exposition à l'adalimumab de plus de 12 ans. Les critères de jugement étaient la fréquence de certains événements indésirables graves d'intérêt (événements infectieux, tuberculose active, infections opportunistes, affections démyélinisantes, syndrome lupique, insuffisance cardiaque congestive, développement ou aggravation du psoriasis), l'incidence des cancers et la mortalité.

Infections :

Le risque d'événement infectieux grave est resté stable au cours du temps. La plupart des patients (70 %) ayant présenté un événement infectieux grave a continué le traitement par adalimumab. Les événements infectieux graves conduisant le plus souvent à l'arrêt du

³⁰ Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. JAMA 2012 ;308:898-908

³¹ Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis 2013;72:517-24

traitement par adalimumab étaient les pneumonies (6,6 %), les cas d'arthrite bactérienne (2,8 %), les abcès gastro-intestinaux (2,6 %) et les cellulites (1,7 %).

Atteintes démyélinisantes, syndrome lupique et insuffisance cardiaque congestive :

L'incidence de ces événements indésirables était $\leq 0,1/100$ patient-années pour toutes les indications, à l'exception des insuffisances cardiaques congestives dans la polyarthrite rhumatoïde (0,2/100 patient-années).

Par ailleurs, aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté dans les études avec l'adalimumab.

Développement ou aggravation du psoriasis :

L'incidence d'apparition ou d'aggravation d'un psoriasis, classé comme psoriasis ou psoriasis pustulaire, était $\leq 0,1/100$ patient-années.

Cancers :

L'incidence des cancers dans les études avec adalimumab, toutes indications confondues, était de 0,7/100 patient-années en excluant les lymphomes (0,1/100 patient-années) et les cancers de la peau non mélanome (0,2/100 patient-années). Ces taux correspondent à ceux précédemment rapportés. Aucun cas de cancer n'a été rapporté chez les patients avec AJI après plus de 6 ans d'exposition à l'adalimumab. Aucun cas de lymphome hépatosplénique à cellule T n'a été rapporté dans les études avec adalimumab.

L'incidence des cancers (hors lymphomes et cancer de la peau non mélanome) était comparable entre les patients traités par adalimumab (toutes indications confondues) et la population générale ajustée au sexe et à l'âge.

Mortalité :

Le taux de mortalité observé était significativement plus faible que celui attendu en population générale dans les indications poolées de l'adalimumab (incidence standardisée relative (SIR) = 0,66, IC_{95%} = [0,56 ; 0,77]).

Par indication, cette différence significative a été retrouvée pour la polyarthrite rhumatoïde (SIR = 0,75, IC_{95%} = [0,63 ; 0,88]), la spondylarthrite ankylosante (SIR = 0,14, IC_{95%} = [0,00 ; 0,78]) et le psoriasis (SIR = 0,32, IC_{95%} = [0,14 ; 0,63]). Pour les autres indications, les taux observés et attendus n'étaient pas significativement différents.

- **Méta-analyse de Singh (2011)³²** ayant inclus 206 études dont l'objectif était de comparer les effets indésirables potentiels des médicaments biologiques par rapport au placebo ou à un DMARD, chez des patients présentant une pathologie autre qu'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il devait s'agir d'essais comparatifs randomisés ou d'essais comparatif ou de phases d'extension en ouvert.

Concernant plus particulièrement l'adalimumab, les résultats étaient comparables à ceux du groupe comparateur sur tous les critères de jugement :

- événements indésirables (OR = 1,03, IC_{95%} = [0,67 ; 1,54]),
- arrêts du traitement suite à un événement indésirable (OR=1,35, IC_{95%}=[0,82 ; 2,22]),
- infections graves (OR = 1,23, IC_{95%} = [0,65 ; 2,40]),
- événements indésirables graves (OR = 0,96, IC_{95%} = [0,74 ; 1,27]).

Les résultats de la méta-analyse en réseau bayésien donnant des comparaisons indirectes entre traitements biologiques montrent que la fréquence de survenue d'événements indésirables avec un traitement par adalimumab n'est pas différente, soit significativement inférieure à celle des autres traitements biologiques.

³² Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev 2011 16;(2):CD008794.

- **Méta-analyse de Dommasch (2011)**³³ ayant inclus 20 études cliniques randomisées versus placebo dont l'objectif était d'évaluer le risque d'apparition de tumeurs malignes, d'infections graves et d'infections non graves chez des patients atteints de psoriasis en plaques ou de rhumatisme psoriasique traités par anti-TNF α . Seules les études ayant un score de Jadad d'au moins 3 (randomisation, de l'aveugle et la présentation des arrêts de traitement et des perdus de vue) ont été incluses. Les études évaluant leur utilisation chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique permettaient l'utilisation d'au moins un DMARD concomitant. La durée de suivi était de 12 à 30 semaines.
Il n'a pas été observé de différence significative en termes d'apparition de tumeurs malignes versus placebo.
L'incidence des infections (graves et non graves) a été plus importante avec les anti-TNF α , dont l'adalimumab, qu'avec le placebo.
- **Méta-analyse de Di Zhang (2013)**³⁴ ayant inclus 13 études dont l'objectif était d'évaluer le risque d'événements indésirables graves liés au traitement par anti-TNF α chez des patients atteints de maladie de Crohn. La durée de suivi était d'au moins 24 semaines. Le score de Jadad des études incluses variait de 3 à 5.

Evènements indésirables graves (EIG) versus placebo :

La survenue d'EIG était statistiquement plus faible chez les patients traités par adalimumab que par le placebo (OR = 0,57 ; IC_{95%} = [0,39 : 0,84] ; p=0,004 ; I² = 0 %).

La survenue d'EIG n'a pas été différente entre les autres anti-TNF α et le placebo (p > 0,05).

Cancer :

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue des cancers entre les anti-TNF α et le placebo : OR = 0,47 ; IC_{95%} = [0,19 : 1,16] ; p = 0,68 ; I² = 0 %.

Le nombre de cancers rapportés pour chaque anti-TNF α était réparti de la façon suivante :

- infliximab : n = 4,
- adalimumab : n = 0,
- certolizumab pegol : n = 2,
- CDP571 : n = 1.

Infections graves :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la survenue d'infections graves entre les anti-TNF α et le placebo : 0,03 % dans chaque groupe, OR = 0,96 ; IC_{95%} = [0,65 : 1,41] ; p = 0,82 ; I² = 0 %.

5.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issues du dernier PSUR couvrant la période du 01/01/2011 au 31/12/2013.

Au cours de cette période, de nouveaux risques ont été identifiés et ont fait l'objet d'une modification du RCP :

- carcinome des cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau) ;
- neuropathie
- légionellose
- insuffisance hépatique
- hépatite
- réactions hépatiques graves

³³ Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2011;64:1035-50.

³⁴ Di Zhang, Bin Xiong, Xiaogai Li et al. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. Hepatogastroenterology 2013;60:1333-42.

- névrite optique
- augmentation de l'incidence des cancers et des infections graves dans les études chez les adultes atteints de maladie de Crohn et traités par l'association HUMIRA/azathioprine/6-mercaptopurine.

5.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés dans le PGR sont :

- infections graves incluant les diverticulites et les infections opportunistes telles que des infections fongiques invasives, des infections parasitaires, la légionellose et la tuberculose
- réactivation de l'hépatite B
- pancréatite
- lymphome
- lymphome hépatosplénique à cellule T
- leucémie
- carcinome cutané non mélanome
- mélanome
- carcinome des cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau) ;
- trouble de démyélinisation
- réactions immunes (incluant des réactions de type lupique et des réactions allergiques) ;
- sarcoïdose
- insuffisance cardiaque congestive
- infarctus du myocarde
- accident cérébrovasculaire
- maladie interstitielle pulmonaire
- embolie pulmonaire
- vascularite cutanée
- syndrome de Stevens-Johnson
- érythème polymorphe
- aggravation ou début de psoriasis
- troubles hématologiques
- perforation intestinale
- sténose du côlon dans la maladie de Crohn
- insuffisance hépatique et autres troubles hépatiques
- élévation des ALT
- hépatite auto-immune.

Les risques importants potentiels sont :

- autres cancers que ceux cités ci-dessus ;
- vascularite non cutanée ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- syndrome de leuco-encéphalopathie réversible postérieure ;
- sclérose latérale amyotrophique ;
- cancer du côlon.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

5.3.1 Point sur l'étude de cohorte PSOBIOTEQ

Dans son avis du 02 mars 2005, la Commission de la transparence a souhaité la mise en place d'une cohorte représentative de patients adultes traités en France par ENBREL et RAPTIVA pour un psoriasis en plaques.

Cette étude, avec un suivi d'au moins 5 ans, avait pour objectif de préciser le profil exact des populations traitées et d'évaluer le bénéfice du traitement dans le temps en conditions réelles de traitement.

Cette étude devait être réalisée conjointement pour ENBREL et RAPTIVA selon une méthodologie et un protocole similaires.

Avec la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de RAPTIVA et l'arrivée de nouveaux médicaments biologiques, la Commission a précisé que cette étude devait être réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA et STELARA. L'étude PSOBIOTEQ a ainsi été mise en place pour répondre aux attentes de la Commission de la transparence.

L'étude PSOBIOTEQ, dont le promoteur est l'AP-HP, est une cohorte française, observationnelle, prospective, multicentrique et menée sur une période de 5 à 8 ans chez des patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis cutané.

Son objectif est d'évaluer l'utilisation des traitements systémiques prescrits sur de longues périodes, afin d'améliorer les connaissances concernant la sécurité d'emploi de ces traitements et les facteurs prédictifs de réponse aux traitements systémiques (méthotrexate et médicaments biologiques).

Les inclusions ont débuté en juillet 2012. Les résultats intermédiaires au 31 août 2014 font état de **44 centres participants**.

Au total, **1105 patients** étaient inclus dans l'étude PSOBIOTEQ au 31 août 2014, dont **549 patients exposés aux médicaments biologiques** répartis de la manière suivante :

- **159 patients traités par HUMIRA**
- 158 patients traités par STELARA
- 144 patients traités par ENBREL
- 27 patients traités par REMICADE
- 61 cahiers non reçus.

Avec 159 patients inclus au 31 août 2014, le nombre de patients traités par HUMIRA inclus dans l'étude PSOBIOTEQ est en conformité avec les attentes en termes de rythme d'inclusion (156 patients attendus à cette date).

5.3.2 Maladie de Crohn

Etude LEA :

Etude observationnelle prospective longitudinale réalisée en France, dont l'objectif principal est de décrire dans les conditions de vie réelles l'efficacité à long terme d'HUMIRA chez des enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) commençant le traitement pour maladie de Crohn (MC). L'efficacité sera évaluée en termes de temps écoulé jusqu'à la perte du bénéfice clinique à l'instant ou survient un évènement chez les patients ayant connu une rémission clinique ou l'amélioration wPCDAI après 3 mois de traitement. La perte du bénéfice clinique est décrite de la façon suivante :

- perte d'efficacité aboutissant à l'arrêt de l'adalimumab, ou
- instauration/renforcement d'autres immunosuppresseurs (rapport dose/poids) ou
- instauration/renforcement d'une corticothérapie (rapport dose/poids ; le renforcement d'une corticothérapie est autorisé au cours des quatre premiers mois de traitement par adalimumab),
- instauration d'une nutrition entérale,
- intervention chirurgicale liée la maladie de Crohn, arrêt de l'adalimumab en raison d'un évènement indésirable, décès.

Les patients seront suivis pendant 10 ans.

Les inclusions démarreront en juillet 2016 et le rapport d'étude final est prévu pour janvier 2029. Des analyses intermédiaires sont prévues en 2017 et 2020.

5.3.3 Rectocolite hémorragique

Etude SOTHIS :

Etude observationnelle prospective longitudinale réalisée en France, dont l'objectif principal est de décrire l'efficacité à long terme d'HUMIRA chez des patients débutant un traitement pour une rectocolite hémorragique dans les conditions de vie réelles, et plus précisément le délai de perte du bénéfice clinique.

La perte de bénéfice clinique est définie par une perte d'efficacité menant à une interruption de l'Adalimumab ou l'introduction/renforcement des aminosalicylates, 6-mercaptopurine, azathioprine, corticostéroïdes, les chirurgies liées à la RCH, l'interruption de l'Adalimumab en raison d'évènements indésirables, le décès.

Les patients seront suivis pendant 10 ans.

Les inclusions démarreront en avril 2016 et le rapport d'étude final est prévu pour mars 2030. Des analyses intermédiaires sont prévues chaque année.

5.3.4 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), HUMIRA a fait l'objet de 131 261 prescriptions dont 86 364 pour le stylo prérempli, 35 809 pour la seringue préremplie et 9 088 pour la solution injectable en flacon.

05.4 Résumé & discussion

De nouvelles études comparatives, randomisées en double aveugle, ont confirmé l'efficacité de l'adalimumab :

- dans la PR, en association au MTX, versus abatacept chez des patients répondant de façon inadéquate au MTX et naïfs de biothérapie sur un suivi à long terme de 2 ans (non-infériorité démontrée) ;
- dans l'arthrite liée à l'enthésite versus placebo chez l'enfant ;
- dans le psoriasis versus placebo chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère avec une atteinte des mains et/ou des pieds.

Les résultats des phases d'extension ouvertes d'études comparatives randomisées en double aveugle, précédemment examinées par la Commission de la transparence, suggèrent le maintien à long terme de l'efficacité de l'adalimumab :

- dans la PR (10 ans de suivi) chez les patients en échec aux traitements conventionnels dont le MTX et chez les patients naïfs de MTX ;
- dans la spondylarthrite ankylosante (SA) (5 ans de suivi) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels ;
- dans la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (suivi de 3 ans) ;
- dans la maladie de Crohn (suivi de 4 ans) ;
- dans la rectocolite hémorragique chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés résultats intermédiaires à 4 ans) ;

Dans le psoriasis, les résultats sont plus mitigés. Dans une première étude de suivi ouvert, le pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 a diminué au cours du temps (suivi de 108 semaines) alors que le pourcentage de répondeurs PGA 0 est resté stable. Dans une deuxième étude de suivi ouvert, un résultat similaire a été observé avec le PASI 75 qui a diminué au cours du temps (suivi de 3 ans) et le PASI 100 resté stable.

Des méta-analyses ou des méta-analyses de comparaison indirecte incluant des études ayant évalué différents médicaments biologiques ont été publiées dans la littérature.

Dans la PR :

- en association ou non au MTX, une méta-analyse a montré la supériorité par rapport au placebo de l'adalimumab, de l'étanercept et du certolizumab mais pas du golimumab et de l'infliximab en termes de réponse ACR50 à 6 mois ;
- en association ou non à un traitement de fond conventionnel, une méta-analyse de comparaison indirecte a montré la supériorité par rapport au placebo de l'adalimumab, l'abatacept, l'étanercept, l'infliximab et du rituximab mais pas de l'anakinra en termes de réponse ACR 50, la supériorité de l'adalimumab et de l'étanercept par rapport à l'anakinra et l'absence de différence significative entre les autres traitements.

Dans le rhumatisme psoriasique, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond conventionnels, une méta-analyse de comparaison indirecte a montré la supériorité de l'adalimumab, de l'étanercept et de l'infliximab par rapport au placebo mais n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces traitements.

Dans la maladie de Crohn, une méta-analyse a confirmé la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo.

Dans le psoriasis en plaques, une méta-analyse a montré la supériorité de l'adalimumab, de l'infliximab, de l'ustekinumab et de l'étanercept par rapport au placebo

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles études cliniques d'efficacité comparatives ou de résultats de phase d'extension d'études comparatives précédemment évaluées par la Commission de la transparence.

Le laboratoire a fourni les résultats de deux registres qui ont été mis en place dans le cadre du Plan de gestion des risques dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance à long terme :

- Le registre STRIVE a inclus des enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique modérément à sévèrement active (atteinte d'au moins 5 articulations à l'inclusion) traités par HUMIRA et/ou MTX et prévoit un suivi de 10 ans. Les résultats intermédiaires à 4 ans sont disponibles. Au 1^{er} juin 2013, 778 patients ont été inclus et 765 patients ont été traités (**459** dans le bras HUMIRA et **306** dans le bras MTX). Les événements indésirables rapportés dans le groupe HUMIRA ont été conformes à ceux attendus dans le RCP avec des réactions au site d'injection (n = 20), des infections graves (n = 12), des réactions allergiques (n = 6), une pancréatite (non liée au traitement, patient traité aussi par MTX), des événements hématologiques (n = 2), des troubles épileptiques (n = 1) et un début ou une aggravation du psoriasis (n = 3).
- Le registre ESPRIT a inclus 6059 adultes atteints de psoriasis en plaques traités par HUMIRA. Les principaux événements indésirables ont été une infection (9,8 %), grave dans 2,7 % des cas. Un cancer a été observé chez 2,3 % des patients, il s'agissait d'un cancer de la peau non mélanome dans 1,1 % des cas.

Les résultats de 5 méta-analyses dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance d'HUMIRA ont été publiés dans la littérature, dont 4 ont étudié le risque de survenue de cancers et une avec un suivi de 12 ans.

Il n'a pas été mis en évidence d'incidence accrue des cancers par rapport à la population générale.

L'analyse des données de pharmacovigilance du dernier PSUR couvrant la période du 01/01/2011 au 31/12/2013 a conduit à la modification du RCP avec l'ajout des effets indésirables suivants :

- carcinome des cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau) ;
- neuropathie
- légionellose
- insuffisance hépatique

- hépatite
- réactions hépatiques graves
- névrite optique
- augmentation de l'incidence des cancers
- infections graves dans les études chez les adultes atteints de maladie de Crohn.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les précédents avis de la Commission de la transparence du 5 mai 2010 (précédent renouvellement de l'inscription), du 03/10/2012 (rectocolite hémorragique de l'adulte), 20/02/2013 (spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques), 21/09/2011 (maladie de Crohn chez l'adulte), 24/07/2013 (maladie de Crohn chez l'enfant), 18/09/2013 (AJI à partir de 2 ans), 01/04/2015 (arthrite liée à l'enthésite).

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place d'HUMIRA dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée dans ses différentes indications, toutefois, la Commission doit réévaluer l'intérêt de l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère évolutive chez les patients naïfs de méthotrexate.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'adalimumab³⁵ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Rhumatologie

► 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.

- La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique grave et invalidant.
- HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.
- Chez l'adulte, cette spécialité est :

³⁵ cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

- un traitement de seconde intention de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, en association au méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond conventionnels, y compris le méthotrexate, ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée ;
- un traitement de première intention de la polyarthrite rhumatoïde sévère de première intention de la polyarthrite sévère, active et évolutive en association au méthotrexate chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids de la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique grave et invalidante, sur la santé publique est important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

Il existe un besoin thérapeutique non couvert par les autres traitements de fond (notamment le méthotrexate). La spécialité HUMIRA contribue au même titre que les autres anti-TNF à répondre à ce besoin.

HUMIRA partage l'impact faible sur la morbidité et la qualité de vie attendu avec les autres anti-TNF.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles HUMIRA partage l'impact de santé publique attendu des anti-TNF. Cet impact est faible.

▮ Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 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. HUMIRA n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

▮ L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines³⁶. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

▮ HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

▮ Cette spécialité est un traitement de seconde intention après échec des médicaments de fond conventionnels dont le méthotrexate.

▮ Il existe une seule alternative médicamenteuse ayant l'AMM spécifiquement chez l'enfant à ce stade de la maladie : ENBREL (étanercept).

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids de l'arthrite juvénile idiopathique sur la santé publique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie orpheline fait partie intégrante des priorités de santé publique (plan « maladies rares », médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles de l'essai, il est attendu de la spécialité HUMIRA un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités qui peut être considéré comme au mieux faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, HUMIRA n'a pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

³⁶ Job deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphane. Septembre 2003.

Arthrite liée à l'enthésite

HUMIRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.

▀ L'arthrite associée aux enthésopathies comme toutes les arthrites juvéniles idiopathiques n'a pas de cause reconnue. Elle se traduit essentiellement par une arthrite, une enthésite et une uvéite antérieure (qui peut être grave en raison du risque de baisse importante voire de perte de vision).

▀ HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

▀ Son apport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

▀ Il existe une seule alternative médicamenteuse après échec du traitement habituel : ENBREL (étanercept), qui n'est indiqué qu'à partir de l'âge de 12 ans.

▀ Cette spécialité est un traitement de fond de seconde intention après échec des traitements de fond conventionnels : méthotrexate ou sulfasalazine.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille très restreinte de la population concernée, HUMIRA n'a pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

▀ Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

▀ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante. Elle évolue le plus souvent par poussées inflammatoires, ses risques évolutifs principaux sont l'ankylose vertébrale, l'atteinte des hanches ou des atteintes extra-squelettiques (notamment cardiaques).

▀ HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

▀ La place d'HUMIRA dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante n'ayant pas répondu ou intolérants aux traitements conventionnels est importante.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par la spondylarthrite ankylosante, maladie chronique grave et invalidante, est modéré y compris pour la sous-population de patients concernés par l'indication.

Améliorer la prise en charge thérapeutique de la SPA est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO³⁷.

HUMIRA partage l'impact faible sur la morbidité et qualité de vie attendu avec les autres anti-TNF.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, HUMIRA partage l'impact sur la santé publique attendu des anti-TNF pour cette indication. Cet impact est faible.

³⁷ GTNDO : Groupe Technique National de définition des Objectifs (DGS) 2003.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

► La spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse inadaptée aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles. Elle évolue le plus souvent vers la forme ankylosante.

► HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

La spondyloarthrite axiale sévère est une maladie chronique grave et qui constitue une cause importante de limitations fonctionnelles et d'invalidité. Tout comme la spondylarthrite ankylosante, elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Les conséquences économiques des spondylarthropathies sont lourdes tant par les consommations de soins qu'elles engendrent que par la perte de journées de travail qu'elles occasionnent.

En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scolioses graves) représentaient la sixième cause de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD³⁸ au total.

Le poids sur la santé publique induit par la spondyloarthrite axiale sévère sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante est donc considéré comme modéré, y compris pour la sous-population de patients concernés par l'indication.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par les spondylarthropathies ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectifs 84 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011) malgré l'existence de thérapeutiques disponibles.

Au vu des résultats disponibles de l'étude de phase III *versus* placebo, il peut être attendu un impact faible d'HUMIRA sur la morbidité des patients traités à court terme (12 semaines). L'amélioration de la qualité de vie mériterait d'être étudiée à plus long terme. Les différences constatées à 12 semaines entre les groupes de traitement sont en effet à la limite de la pertinence clinique (différence de -0,9 cm du score BASDAI par rapport au placebo inférieure à la différence minimale cliniquement importante de 1 cm pour le score BASDAI ; différence de 3,5 points de la composante physique du score SF-36 légèrement supérieure à la différence minimale cliniquement importante de 3,3 à 5,3 points pour la composante physique du SF-36 et différence de -0,2 du score HAQ par rapport au placebo légèrement supérieure à la différence minimale cliniquement importante de -0,136 pour le score HAQ S).

La transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée en raison de la durée limitée de l'étude randomisée réalisée (12 semaines).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, cette extension d'indication ne modifie pas l'impact sur la santé publique attendu pour la spécialité HUMIRA qui reste faible.

³⁸ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

► Rhumatisme psoriasique

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte 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 améliore les capacités fonctionnelles.

- Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- Cette spécialité est un traitement de seconde intention après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par le rhumatisme psoriasique est modéré. Celui représenté par les patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur est faible du fait de leur nombre plus restreint.

Le besoin thérapeutique non couvert par les autres traitements de fond (notamment le méthotrexate) est mal connu. La spécialité HUMIRA contribue au même titre que les autres anti-TNF à répondre à ce besoin. De plus, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire.

HUMIRA partage l'impact faible sur la morbidité et qualité de vie attendu avec les autres anti-TNF.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, HUMIRA partage l'impact sur la santé publique attendu des anti-TNF pour cette indication. Cet impact est faible.

7.1.2 Dermatologie

► Psoriasis

HUMIRA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

- Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
 - HUMIRA a un effet symptomatique suspensif et constitue un traitement de recours.
 - Dans la population des patients inclus dans les essais (PASI >10, BSA >10 %), le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de l'adalimumab est important. Le gain thérapeutique à 16 semaines a varié de 60,5 à 64,4 % selon les études.
- La Commission ne dispose pas de données définitives à long terme chez les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu plusieurs traitements systémiques.
- Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
 - Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique induit par le psoriasis est important. Il est modéré dans la population, minoritaire, susceptible de bénéficier du traitement.

Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces

traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la gravité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.

Au même titre que les autres anti-TNF, il est attendu à court terme, d'HUMIRA, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. A long terme, il n'est également pas attendu d'impact pour cette spécialité en raison :

- d'un doute sur la tolérance, en particulier carcinologique
- de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et comme pour les autres anti-TNF disponibles (ENBREL et REMICADE), il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour HUMIRA.

7.1.3 Gastroentérologie

► **Maladie de Crohn**

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

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication chez l'adulte est important.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

► Il existe une alternative thérapeutique, l'infliximab (REMICADE).

► Intérêt de santé publique :

La prévalence de la maladie de Crohn augmente chez l'adulte, de même que son incidence chez l'enfant. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, du caractère chronique de l'affection, de ses complications (sténoses, perforations, abcès abdominaux ou pelviens) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social.

Le poids sur la santé publique induit par la maladie de Crohn peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par la nouvelle indication de HUMIRA (forme modérée de la maladie chez des patients intolérants ou non répondeurs à un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur) est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Compte tenu de l'absence de données cliniques comparatives versus REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour la spécialité HUMIRA.

Toutefois, il est possible que la spécialité HUMIRA, de par ses modalités d'administration, soit susceptible de réduire le recours au système de santé et d'améliorer de ce fait la qualité de vie des patients traités par rapport à celle des patients sous REMICADE. Cependant, on ne dispose d'aucun élément pour l'affirmer.

La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter la spécialité HUMIRA, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour HUMIRA dans cette indication.

► **Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent**

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut de plus entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans est important.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans la maladie de Crohn active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

► Il existe une alternative thérapeutique, l'infliximab (REMICADE).

► Intérêt de santé publique :

La prévalence de la maladie de Crohn augmente chez l'adulte, de même que son incidence chez l'enfant. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, du caractère chronique de l'affection, de ses complications (sténoses, perforations, abcès abdominaux ou pelviens) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social.

Le poids sur la santé publique induit par la maladie de Crohn peut donc être considéré comme modéré. Celui représenté par la maladie de Crohn de l'enfant est faible, compte tenu du moindre nombre de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn, y compris chez l'enfant, est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Médicaments pédiatriques).

Compte tenu de l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, REMICADE et des données cliniques disponibles non comparatives versus REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour la spécialité HUMIRA.

Toutefois, il est possible que la spécialité HUMIRA, de par ses conditions d'administration, soit susceptible de réduire le recours au système de santé et d'améliorer de ce fait la qualité de vie des patients traités par rapport à celle des patients sous REMICADE. Cependant, on ne dispose d'aucun élément pour l'affirmer.

La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter la spécialité HUMIRA, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour HUMIRA dans cette indication.

► **Rectocolite hémorragique**

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

► La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne

une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

- ▶ HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de seconde intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement conventionnel incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

La rectocolite hémorragique est une maladie grave et invalidante puisqu'elle touche en majorité les adultes jeunes et du fait de son caractère chronique. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications (colites aiguës, dysplasie, cancer du côlon) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social. Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication de l'AMM (forme modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Sur la base des données disponibles issues d'études réalisées versus placebo, il est attendu un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités (10 % de plus de patients ont présenté, par rapport au placebo, une amélioration d'au moins 16 points du score IBDQ à S52 par rapport à l'inclusion).

Toutefois, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique médicale courante n'est pas assurée du fait de l'absence de comparaison directe avec REMICADE, utilisé depuis 2007 dans cette indication.

De plus, les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément pertinent sur l'impact d'HUMIRA sur le recours à la chirurgie (colectomie).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'impact de HUMIRA sur la santé publique dans cette indication ne peut être évalué.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités HUMIRA reste important dans les indications de l'AMM concernant :

- la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- l'arthrite juvénile idiopathique
 - arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
 - arthrite liée à l'enthésite
- la spondyloarthrite axiale chez l'adulte
 - spondylarthrite ankylosante (SA)
 - spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA
- le rhumatisme psoriasique chez l'adulte
- la maladie de Crohn chez l'adulte
- la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- la rectocolite hémorragique chez l'adulte.

Dans le psoriasis en plaques de l'adulte, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie

- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste insuffisant.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate, le service médical rendu reste important dans l'attente de sa réévaluation par la Commission de la transparence.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans l'ensemble des indications de l'AMM, excepté dans le psoriasis en plaques où l'avis est favorable uniquement chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

- Taux de remboursement proposé : 65 %

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▸ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▸ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.