



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mai 2008

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 362 230-5)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-remplie
Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 378 014-5)

Laboratoire ABBOTT

adalimumab

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en gastroentérologie, en chirurgie digestive ou en dermatologie.

Date de l'AMM : 08 septembre 2003 (procédure centralisée)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 19 décembre 2007 (extension d'indication psoriasis)

Médicament d'exception

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'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 »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adalimumab

1.2. Indications

Indications antérieures à la demande :

« 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 en association au méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasique

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

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

Pour le traitement d'induction, HUMIRA doit être administré en association avec des corticoïdes. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. »

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

« 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 PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. »

1.3. Posologie

« Le traitement par HUMIRA doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du

rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn ou **du psoriasis**. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter HUMIRA, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Pendant le traitement par HUMIRA, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Adultes

Psoriasis

La posologie recommandée d'HUMIRA pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux.

La poursuite du traitement au delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

HUMIRA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. »

Pour les autres indications déjà évaluées par la commission se référer au RCP.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

L	: Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	: Immunosuppresseurs
L04A	: Immunosuppresseurs
L04AB	: Inhibiteurs du facteur necrosant des tumeurs alfa (TNF alfa)
L04AB04	: Adalimumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des biothérapies indiqués dans le traitement du psoriasis modéré à sévère après échec des autres traitements systémiques (MTX, ciclosporine, PUVAthérapie) :

- REMICADE (infliximab), anti-TNF α
- ENBREL (etanercept), anti-TNF α
- RAPTIVA (efalizumab), anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de surface des lymphocytes T (LFA-1).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitrétine), NEORAL et SANDIMMUN (ciclosporine), NOVATREX 2,5 mg comprimé, METHOTREXATE BELLON, METOJECT (méthotrexate)

Autres thérapeutiques :

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)
Photothérapie UVB.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de HUMIRA dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère a été évaluée dans deux études cliniques : l'étude REVEAL (M03-656) versus placebo et l'étude CHAMPION (M04-716) versus méthotrexate (MTX) et placebo.

L'étude d'extension M03-658, incluant les patients des études précédentes et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA à long terme (120 semaines) ne sera pas détaillée car les résultats ne sont pas tous disponibles (étude en cours).

Les 2 études présentées ont utilisé principalement les critères de jugement suivants :

- le PASI (Psoriasis Area Severity Index) est un index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.
- le PGA (Physician Global Assessment) représente l'évaluation globale par le dermatologue de la sévérité de la maladie en 6 points de « clair » ou « blanchi » à « sévère ».
- le DLQI (Dermatology Life Quality Index) : ce score de qualité de vie évalue l'impact de l'atteinte dermatologique sur les fonctions psychosociales, sociales et sexuelles et l'accomplissement des activités quotidiennes. Le score DLQI s'étend de 0 à 30, les valeurs supérieures indiquant une mauvaise qualité de vie. Une évolution de 5 points du score DLQI total est la variation minimale cliniquement significative d'évaluation de la qualité de vie.

➤ **Données d'efficacité versus placebo : étude REVEAL (M03-656)**

Objectif : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de HUMIRA dans le traitement du psoriasis modéré à sévère.

Méthodologie : Etude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle pendant la période A et C et ouverte durant la période B.

L'étude est composée de 3 périodes :

- période A : les patients ont été randomisés dans le groupe HUMIRA ou placebo pendant 16 semaines. Cette période avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à court terme d'HUMIRA.
- période B : les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 à S16, poursuivaient l'étude jusqu'à S33. Ils étaient tous traités par HUMIRA en ouvert. Cette période permettait d'évaluer le maintien de l'efficacité jusqu'à S33.

- période C : les patients dont la réponse restait supérieure au PASI 75 à S33 ont été de nouveau randomisés dans un groupe HUMIRA ou dans un groupe placebo. Cette période avait pour objectif d'évaluer la perte de réponse adéquate à S52. Les patients randomisés dans le groupe HUMIRA ont reçu une dose de charge de 80 mg à S0 puis à partir de la semaine suivante 40 mg une semaine sur deux, conformément à la posologie retenue par l'AMM.

Principaux critères d'inclusion :

- Patients ayant un psoriasis depuis au moins 6 mois
- BSA (Body Surface Area) $\geq 10\%$ et PASI ≥ 12

Critères principaux d'efficacité :

- Période A : pourcentage de patients répondeurs au PASI 75 (proportion de sujets qui ont eu une réduction du score PASI d'au moins 75%) à S16.
- Période C : pourcentage de patients avec perte de réponse adéquate à S52 (perte de 6 points de PASI par rapport à S33 ou réponse inférieure au PASI 50 par rapport à celui obtenu à S0).

Parmi les critères secondaires :

- PASI 75/100 pour les périodes A et B
- PGA (Physician Global Assessment)
- DLQI (Dermatology Life Quality Index) pour la période A

Résultats :

Dans cette étude, 1212 patients ont été randomisés. Les caractéristiques principales des patients étaient : un score PASI initial moyen de 18,9, un score PGA « modéré » (53%), « sévère » (41%) ou « très sévère » (6%) et un score BSA moyen de 26%. La plupart des patients avait déjà reçu un traitement topique ou systémique pour le psoriasis, mais tous n'étaient pas en échec de ces traitements.

Tableau 1 : Traitements antérieurs (dans les 12 mois avant le début de l'étude)

	Traitement topique n (%)	Photothérapie n (%)	Traitement systémique non biologique n (%)	Traitement systémique biologique n (%)	Laser n (%)
Placebo (n = 398)	290 (72,9)	59 (14,8)	88 (22,1)	53 (13,3)	0
HUMIRA (n = 814)	618 (75,9)	138 (17,0)	188 (23,1)	97 (11,9)	1 (0,1)

L'analyse des résultats durant la période A a porté sur la population en ITT.

Parmi les 814 patients ayant reçu HUMIRA pendant la période A, 31 (3,8%) ont arrêté l'étude (dont 10 pour événements indésirables, 6 retraits de consentement, 6 perdus de vue, 2 pour réponse insuffisante et 7 pour raisons diverses). Parmi les 398 patients randomisés dans le groupe placebo, 43 (10,8%) ont arrêté l'étude (dont 4 pour événements indésirables, 9 retraits de consentement, 8 perdus de vue, 17 pour réponse insuffisante et 5 pour raisons diverses).

Résultats sur les critères d'efficacité :

Lors de la période A, les résultats ont été les suivants :

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à S16 (ITT)

	Placebo N = 398	HUMIRA N = 814	p	Différence (%) (IC 95%)
Critère principal				
PASI 75 n (%)	26 (6,5)	578 (70,9)	<0,001	64,4 (58,4 ;70,4)
Critères secondaires				
PASI 100 n (%)	3 (0,8)	163 (20,0)	<0,001	-
PGA « clair » ou « minimal » n (%)	17 (4,3)	506 (62,2)	<0,001	-
Variation moyenne du DLQI¹ (points)	-1,7	-8,2	<0,001	-

Sur le critère principal, à S16, les résultats observés sur le PASI 75 ont été significativement supérieurs dans le groupe HUMIRA à ceux du groupe placebo ($\Delta=64,4\%$, IC 95% [58,4 ;70,4]).

Sur les critères secondaires, les résultats observés ont été significativement supérieurs dans le groupe HUMIRA à ceux du groupe placebo aussi bien sur le PASI 100 (rémission complète) que sur le PGA.

Par ailleurs, une amélioration significative de la qualité de vie (DLQI) a été observée en faveur de HUMIRA (-8,2 points versus -1,7 pour le placebo).

Lors de la période B en ouvert (N = 580), les réponses aux PASI 75, PASI 100 et PGA clair ou minimal sont restées stables jusqu'à S33 pour les patients qui avaient obtenu une réponse PASI 75 à la fin de la période A.

Lors de la période C, les patients traités par HUMIRA de la période B toujours répondeurs au PASI 75 à S33 ont été de nouveau randomisés soit dans le groupe HUMIRA (N = 250), soit dans le groupe placebo (N = 240).

Sur le critère principal, à S52, 4,9% des patients traités par HUMIRA ont eu une perte de réponse adéquate² versus 28,4% des patients dans le groupe placebo ($\Delta= -23,5\%$, IC 95% [-30,2 ; -16,9]).

➤ **Données d'efficacité versus comparateur actif, méthotrexate : étude CHAMPION (M04-716)**

Objectif : Comparer l'efficacité et de la tolérance de HUMIRA par rapport à un traitement de référence, le méthotrexate, chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude comparative versus méthotrexate et placebo, randomisée, en double aveugle.

Le protocole de cette étude avait été conçu pour montrer une non-infériorité, et éventuellement la supériorité par rapport au méthotrexate (MTX), si la non-infériorité de HUMIRA par rapport au MTX était démontrée.

Limite de non infériorité :

Pour la comparaison avec le MTX, la non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de répondeurs PASI 75 (HUMIRA – MTX) était supérieure à – 20%. Si la limite inférieure

¹ La variation individuelle minimale significative pour un patient atteint du psoriasis est de 5 points.

² 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.

de l'intervalle de confiance était positive, le groupe HUMIRA devait être considéré comme supérieur au groupe MTX.

Traitements :

Les patients randomisés dans le groupe HUMIRA ont reçu une dose de charge de 80 mg à S0 puis à partir de la semaine suivante 40 mg une semaine sur deux.

Tous les patients randomisés dans le groupe MTX ont reçu des doses croissantes de MTX oral jusqu'à 15 mg/semaine à S4. A S8, les patients qui avaient une réponse supérieure ou égale au PASI 50 étaient maintenus à la dose de 15 mg/semaine. Si les patients avaient une réponse inférieure au PASI 50, la dose de MTX était augmentée à 20 mg/semaine puis à 25 mg/semaine à S12 si la réponse PASI 50 n'était toujours pas atteinte.

Principaux critères d'inclusion :

- Patients ayant un psoriasis depuis au moins 1 an
- BSA (Body Surface Area) $\geq 10\%$ et PASI ≥ 10
- Patients naïfs d'anti-TNF α et de MTX

Critère principal d'efficacité :

- PASI 75 à S16

Parmi les critères secondaires :

- PASI 100 (rémission complète)
- PGA (Physician Global Assessment)
- DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Résultats :

L'étude a inclus 271 patients ayant un psoriasis évoluant depuis 18,5 ans en moyenne et ayant un score PASI moyen de 19,7 et un score BSA de 32,1%.

Entre 82,2% et 90,4% des patients avaient reçu précédemment un traitement par photothérapie et/ou un traitement systémique, mais tous n'étaient pas en échec de ces traitements.

Parmi les patients randomisés dans le groupe MTX, 94% ont reçu des doses supérieures à 15 mg/semaine.

Parmi les 108 patients inclus dans le groupe HUMIRA, 4 (3,7%) ont arrêté l'étude (1 pour événement indésirable, 2 retraits de consentement et 1 pour raisons diverses), 6/110 (5,5%) patients du groupe MTX ont arrêté l'étude (tous pour événements indésirables) et 5/53 (9,4%) patients du groupe placebo ont arrêté l'étude (1 pour événement indésirable et 4 pour manque d'efficacité).

Résultats sur les critères d'efficacité :

Tableau 3 : Nombre de patients ayant répondu au PASI 75 à S16

	Placebo n (%)	MTX n (%)	HUMIRA n (%)
Population ITT	N = 53	N = 110	N = 108
PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)
Différence (%) (IC 95%)	60,5 (44,5 ; 76,6)	44,1 (30,8 ; 56,7)	-
p	<0,001	<0,001	-
Population PP	N = 48	N = 99	N = 93
PASI 75	9 (18,8)	36 (36,4)	75 (80,6)
Différence (%) (IC 95%)	61,5 (44,5 ; 78,4)	43,6 (29,9 ; 57,3)	-
p	<0,001	<0,001	-

Sur le critère principal, à S16, les résultats observés sur le PASI 75 ont été significativement supérieurs dans le groupe HUMIRA que dans le groupe placebo ($\Delta=60,5\%$, IC 95% [44,5 ; 76,4]).

Compte tenu des résultats de l'analyse effectuée en PP et en ITT, HUMIRA n'a pas été inférieur au MTX sur le PASI 75 (hypothèse de non infériorité : IC 95% de la différence [30,8% ; 56,7%] ; seuil $\delta = -20\%$).

Il existe une différence significative en faveur de HUMIRA par rapport au MTX ($p < 0,001$).

Cependant, les résultats de la comparaison avec le MTX sont à interpréter avec prudence du fait de la titration lente du traitement par MTX jusqu'à S12 qui ne permet pas d'affirmer que le MTX ait atteint une efficacité optimale à S16.

Tableau 4 : Résultats sur les critères secondaires à S16 (ITT)

	Placebo N = 53	MTX N = 110	HUMIRA N = 108
PASI 100 n (%)	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)
PGA « clair » ou « minimal » n (%)	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)
Variation moyenne du DLQI³ (points)	-3,1	-5,4	-9,0

Sur les critères secondaires, HUMIRA a été supérieur au placebo et non inférieur au MTX aussi bien sur le PASI 100 (rémission complète) que sur le PGA.

Une amélioration de la qualité de vie (DLQI) a été observée en faveur de HUMIRA.

- **Comparaison indirecte d'efficacité de Humira versus Remicade, Enbrel et Raptiva.**

Le laboratoire propose une comparaison indirecte :

³ La variation individuelle minimale significative pour un patient atteint du psoriasis est de 5 points.

Tableau 5 : Comparaison indirecte des résultats sur le PASI 75

Spécialité Etudes	Caractéristiques patients	Dose traitement*	Semaine	Groupe traitement	Groupe placebo
Raptiva GORDON / MENTER	Durée du psoriasis= 19 ans Score PASI = 19 BSA = 28%	1 mg/kg/sem	12	26,6%	4,3%
Enbrel (étanercept) LEONARDI	Durée du psoriasis= 18,7 ans Score PASI = 18,4 BSA = 28,7%	25 mg x2 /sem	12	33,9%	3,6%
		50 mg x2 /sem		49,4%	
Remicade EXPRESS I	Durée du psoriasis= 18,7 ans Score PASI = 22,9 BSA = 34%	5 mg/kg	10	80,4%	2,6%
Remicade EXPRESS II	Durée du psoriasis= 17,8 à 19,1 ans Score PASI = 19,8 à 20,4 BSA = 28%	5 mg/kg	10	70,3%	1,9%
Humira REVEAL	Durée du psoriasis= 18,7 ans Score PASI = 18,9 BSA = 26%	40mg/2 sem	16	70,9%	6,5%
Humira vs MTX CHAMPION	Durée du psoriasis= 18,5 ans Score PASI = 19,9 BSA = 32,1%	HUMIRA 40mg/2 sem	16	79,6%	18,9%
		MTX 15 à 25 mg		35,5%	

* Les doses de traitement hors AMM n'ont pas été prises en compte dans ce tableau

Cette comparaison ne permet pas de conclure à une supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres biothérapies dans la mesure où :

- si le score PASI est un critère validé par l'EMEA et la FDA pour l'évaluation de l'efficacité des traitements du psoriasis, sa pertinence en pratique clinique est discutable⁴,
- aucun test d'hétérogénéité n'a été effectué permettant de s'assurer de la comparabilité des populations,
- les durées de suivi ont différé selon les études,
- l'exhaustivité des études prises en compte dans cette comparaison indirecte n'est pas établie.

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques, 1696 patients ont été exposés au traitement par HUMIRA.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les autres indications.

Le risque d'infection a été significativement plus important dans le groupe HUMIRA (293/966 (30,3%)) que dans le groupe placebo (120/503 (23,9%)).

Parmi l'ensemble des sujets traités par HUMIRA dans les études cliniques, 12 ont eu un cancer de la peau autre que le mélanome. Parmi les 12 sujets, 6 avaient eu des antécédents de kérato-acanthome ou de cancer de la peau autres que des mélanomes, 8 avaient été traités par photothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études REVEAL et CHAMPION ont été : nasopharyngites, infections des voies respiratoires hautes, céphalées, arthralgies, réactions au site d'injection, sinusites.

D'après les données du RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$) ont été : infections des voies respiratoires hautes et basses, infections virales et

⁴ Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. JAMA. 2003 Dec 17;290(23):3133-5.

bactériennes, candidoses, céphalées, sensations vertigineuses, troubles neurologiques sensitifs, toux, douleur nasopharyngée, diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée, augmentation des enzymes hépatiques, rash, prurit, douleur musculosquelettique, réaction au site d'injection, pyrexie et fatigue.

Un plan européen de gestion de risque commun à toutes les indications a été mis en place, notamment pour surveiller la survenue d'infections et de cancers.

3.3. Conclusion

L'efficacité de HUMIRA dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère a été évaluée dans deux études cliniques : l'étude REVEAL comparative versus placebo et l'étude CHAMPION versus méthotrexate et placebo.

Les patients inclus dans ces deux études avaient majoritairement reçu des traitements systémiques auparavant, mais tous n'étaient pas en échec de ces traitements.

Après 16 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 a été significativement plus importante dans le groupe HUMIRA que dans le groupe placebo dans l'étude REVEAL (70,9% versus 6,5%), ainsi que dans l'étude CHAMPION (79,6% versus 18,9%).

Par ailleurs, HUMIRA a été supérieur au MTX sur le PASI 75 (étude CHAMPION). Cependant la comparaison avec le MTX est à interpréter avec prudence. En effet, la titration lente du traitement par MTX jusqu'à S12 ne permet pas d'affirmer que le MTX ait atteint une efficacité optimale à S16.

Pour ce qui est des critères secondaires (PASI 100, PGA, DLQI), une supériorité de HUMIRA par rapport au placebo a été observée.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les autres indications.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

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.

HUMIRA a un effet symptomatique suspensif et constitue un traitement de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Le fardeau 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'intérêt de santé publique pour HUMIRA.

La Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique⁵, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives sont très réduites ou absentes, HUMIRA n'apporte pas, en termes d'efficacité, d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres anti-TNF α (REMICADE et ENBREL).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Les traitements systémiques des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), le méthotrexate, la ciclosporine et les agents biologiques (étanercept, efaluzimab, infliximab, adalimumab).

La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

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

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies (étanercept, efaluzimab, infliximab, adalimumab), doivent être réservées aux patients atteints de psoriasis ayant un score PASI ≥ 10 et un DLQI > 10

⁵ La gravité du psoriasis doit tenir compte notamment de l'importance du PASI, de l'extension des lésions et du retentissement psychosocial.

en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Chez les patients adultes non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, un traitement par l'étanercept, l'efaluzimab, l'infliximab ou l'adalimumab peut être envisagé.

4.4. Population cible

La population cible de HUMIRA est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins 2 traitements systémiques notamment la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie issue de la littérature. Le résultat de cette estimation apparaît du même ordre de grandeur que les estimations obtenues dans les enquêtes réalisées par les laboratoires auprès des dermatologues, et que celle issue des données du PMSI.

Sur ces bases, la Commission estime à moins de 10 000 par an le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par HUMIRA.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre de remboursement :

En fonction du SMR attribué, la Commission propose que la prise en charge d'HUMIRA soit réservée aux patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

4.5.2 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception

4.5.5 Demande d'étude post-inscription :

La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.

- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :

- le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
- la stratégie thérapeutique
- la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)
- l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

La Commission de la Transparence souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, RAPTIVA, REMICADE et HUMIRA, selon une méthodologie et un protocole similaires.

- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.