



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 octobre 2006

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

**Laboratoire ABBOTT**

adalimumab

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux spécialistes en médecine interne et en rhumatologie.

Date de l'AMM : 08 septembre 2003

Date du dernier rectificatif d'AMM : 1<sup>er</sup> juin 2006 (extension d'indication spondylarthrite ankylosante)

Médicament d'exception

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

adalimumab

### 1.2. Originalité

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain spécifique du TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale alpha).

### 1.3. 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 ralentissait la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

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

#### Nouvelle indication faisant l'objet de la demande

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

### 1.4. 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 ou de la spondylarthrite ankylosante. 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.

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d' Humira est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée.

L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira.

#### Rhumatisme psoriasique et **spondylarthrite ankylosante**

La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

#### Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### Enfants et adolescents

Humira n'a fait l'objet d'aucune étude dans cette population de patients. Il convient donc d'éviter son utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans tant qu'on ne dispose pas de données supplémentaires.

#### Insuffisants rénaux ou hépatiques

Humira n'a pas été étudié dans cette population de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L04	: IMMUNOSUPPRESSEURS
L04A	: IMMUNOSUPPRESSEURS
L04AA	: IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS
L04AA17	: Adalimumab

#### **Spondylarthrite ankylosante**

##### **Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

##### Médicaments de comparaison

ENBREL 25 mg et 50 mg (étanercept)

REMICADE (infiximab)

##### **Médicaments à même visée thérapeutique**

Les AINS sont le traitement d'action immédiate de la spondylarthrite ankylosante. Ils peuvent éventuellement être associés à un traitement d'action lente : méthotrexate\*, sulfasalazine\*.

---

\* Ces traitements n'ont pas l'AMM dans cette indication.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité et tolérance

Dans l'extension d'indication « spondylarthrite ankylosante », le laboratoire a fourni les résultats de deux études de phase III (M03-606 et ATLAS - M03-607).

#### Etude M03-606 (non publiée)

Etude comparative au placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA 40 mg dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez 82 patients ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Cette étude a comporté deux périodes :

- une période en aveugle de 24 semaines
- une période ouverte de 80 semaines pendant laquelle les patients ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

A la demande des autorités de santé américaines (FDA), pour des raisons éthiques (existence de biothérapies déjà commercialisées dans cette indication), les patients non répondeurs au critère ASAS 20<sup>1</sup> aux semaines 12,16 ou 20 (n=59, 72%) ont été traités en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et ont été considérés comme non-répondeurs dans l'analyse statistique de la phase double aveugle.

#### Critères d'inclusion

- âge supérieur à 18 ans
- BASDAI<sup>2</sup> ≥ 4
- Score EVA de la douleur rachidienne ≥ 40 mm
- Raideur matinale ≥ 1 heure

#### Critères principaux de jugement

- ASAS 20 à la 12<sup>ème</sup> semaine;
- variation du score de mSASSS<sup>3</sup> à la semaine 104 par rapport à la valeur initiale (en cours d'évaluation).

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 mm.

<sup>3</sup> modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. Ce score utilise les radiographies.

### Critères secondaires

- ASAS 20 à la semaine 24
- ASAS 50 et 70 aux semaines 12 et 24
- Composantes de l'ASAS 20 aux semaines 12 et 24
- BASDAI aux semaines 12 et 24
- CRP aux semaines 12 et 24
- FACIT-F
- BASMI
- ASQoL
- SF-36 composante physique
- Marqueurs biologiques de destruction cartilagineuse : MMP-3, CTX-II et NTX
- Évolution structurale par IRM (résultats non disponibles)

### Résultats (ITT)

Caractéristiques initiales des patients :

	<b>Placebo (n= 44)</b>	<b>HUMIRA (n=38)</b>
Age (années)	40,0 ± 10,87	41,9 ± 11,14
Durée de la maladie (années)	12,14 ± 8,65	14,52 ± 9,02
Score BASDAI (moyenne ± écart-type)	6,46 ± 1,64	6,15 ± 1,72
Score BASFI (moyenne ± écart-type)	55,6 ± 21,8	53,3 ± 20,40
CRP (mg/dL) (moyenne ± écart-type)	2,29 ± 2,64	1,77 ± 1,68
Douleur rachidienne (mm) (moyenne ± écart-type)	71,7 ± 14,8	67,2 ± 16,7
Évaluation globale de la maladie par le patient (moyenne ± écart-type)	67,8 ± 19,1	66,1 ± 18,9

### Traitements concomitants

	Sulfasalazine n (%)	MTX à n (%)	Corticostéroïdes n (%)	AINS n (%)
Placebo (n = 44)	5 (11,4)	4 (9,1)	7 (15,9)	40 (90,9)
HUMIRA (n = 38)	3 (7,9)	4 (10,5)	37 (84,1)	34 (89,5)

### Réponse ASAS 20 à 12 et 24 semaines

	Placebo (n=44)	HUMIRA (n=38)
ASAS 20 à 12 semaine	<b>12 (27,3 %)</b>	<b>18 (47,4%)</b>
ASAS 20 à 24 semaine	7 (15,9%)	13 (34,2 %)

A 12 et à 24 semaines, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements sur le taux de réponse ASAS 20.

Cependant, une différence statistiquement significative en faveur d'HUMIRA a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires.

#### Etude M03-607 (ATLAS)<sup>4</sup>

Etude comparative au placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA 40 mg dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez 315 patients ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Cette étude a comporté deux périodes :

- une période en aveugle de 24 semaines
- une période ouverte de 80 semaines pendant laquelle les patients ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

A la demande des autorités de santé américaines (FDA), pour des raisons éthiques (existence de biothérapies déjà commercialisées dans cette indication), les patients non répondeurs au critère ASAS 20<sup>5</sup> aux semaines 12,16 ou 20 (n=155, 49,2%) ont été traités en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et ont été considérés comme non-répondeurs dans l'analyse statistique de la phase double aveugle.

#### Critères d'inclusion

- âge supérieur à 18 ans
- spondylarthrite ankylosante selon les critères de New-York modifié
- maladie active : remplir au moins deux des trois conditions suivantes :
  - BASDAI  $\geq$  40
  - EVA de la douleur rachidienne  $\geq$  40 mm
  - Raideur matinale  $\geq$  1 heure
- échec à au moins un AINS

Les patients ayant une ankylose axiale totale ont été inclus mais n'excédaient pas 10% du total.

#### Critères principaux

- ASAS 20 à la 12<sup>ème</sup> semaine;
- variation du score de mSASSS<sup>6</sup> à la semaine 104 par rapport à la valeur initiale (en cours d'évaluation).

#### Critères secondaires

- ASAS 20 à la semaine 24
- ASAS 50 et 70 aux semaines 12 et 24
- Composantes de l'ASAS 20 aux semaines 12 et 24
- ASAS 40 aux semaines 12 et 24

---

<sup>4</sup> D. van der Heijde et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum 2006; 54 (7) : 2136-2146.

<sup>5</sup> ASAS : Assessment in Ankylosing Spondylitis. Il s'agit d'un critère composite comprenant 4 items :

- 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 et appréciées par lui-même sur l'échelle visuelle analogique
- le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
- 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.

<sup>6</sup> modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. Ce score utilise les radiographies.

- ASAS 5/6
- Rémission partielle
- BASDAI aux semaines 12 et 24
- BASFI (évaluation du handicap)
- MASES
- BASMI
- ASQoL
- SF-36

### Résultats (ITT)

#### Caractéristiques des patients :

	<b>Placebo (n= 107)</b>	<b>HUMIRA (n=208)</b>
Age (années)	43,4 ± 11,32	41,7 ± 11,69
Durée de la maladie (années)	10,01 ± 8,34	11,28 ± 10
Score BASDAI (moyenne ± écart-type)	6,34 ± 1,67	6,25 ± 1,71
Score BASFI (moyenne ± écart-type)	56,38 ± 22	52,40 ± 22,12
CRP (mg/dL) (moyenne ± écart-type)	2,16 ± 2,84	1,76 ± 2,20
HLA B27 positif n (%)	85 (79,4)	163 (78,4)
Douleur rachidienne (mm) (moyenne ± écart-type)	67,24 ± 21,48	64,36 ± 20,86
Evaluation globale de la maladie par le patient (moyenne ± écart-type)	64,52 ± 20,38	62,88 ± 21,54

#### Traitements concomitants :

	Traitement de fond	leflunomide	MTX	Sulfasalazine	Corticoides oraux	AINS (%)
Placebo (n= 107)	22 (20,6%)	1 (0,9%)	8 (7,5)	15 (14)	6 (5,6)	84 (78,5)
HUMIRA (n=208)	40 (19,2%)	0	20 (9,6)	26 (12,5)	25 (12)	106 (79,8)

#### Réponse ASAS 20 à 12 et 24 semaines :

	Placebo (n=107)	HUMIRA (n=208)
ASAS 20 à 12 semaines	<b>22 (20,6%)</b>	<b>121 (58,2 %)</b>
ASAS 20 à 24 semaines	20 (18,7%)	105 (50,5 %)

A 12 et 24 semaines, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative sur le taux de réponse ASAS 20 en faveur d' HUMIRA par rapport au placebo, p<0,001.

Une différence statistiquement significative en faveur d'HUMIRA a également été observée sur l'ensemble des critères secondaires.

Note :

On ne dispose pas de données sur la progression des lésions structurales avec HUMIRA, les résultats sur le score mSASSS à 104 semaines étant en cours d'évaluation.

### **3.2. Tolérance**

Dans ces deux études cliniques, les effets indésirables ont été plus nombreux sous HUMIRA (75%) que sous placebo (59,8%). Les effets indésirables les plus fréquents ont été infectieux (rhinopharyngites et infections respiratoires hautes) mais aucun cas de tuberculose ou d'autres infections opportunistes, de lupus induit, de maladie démyélinisante ou d'insuffisance cardiaque n'a été notifié.

Un lymphome hodgkinien a été observé sous HUMIRA pendant la période ouverte de l'étude M03-606.

Au total, ces études réalisées sur une période relativement courte (24 semaines) n'apportent rien de nouveau sur la tolérance d'HUMIRA. Aucun effet indésirable non mentionné dans le RCP n'a été notifié dans les études cliniques.

### **3.3. Conclusion**

Dans une étude réalisée chez 315 patients ayant une spondylarthrite ankylosante active, HUMIRA a été supérieur au placebo sur le critère principal ASAS 20 à 12 semaines et sur l'ensemble des critères secondaires. Le bénéfice absolu d'HUMIRA versus le placebo mesuré en termes de répondeurs à 12 semaines sur le critère ASAS 20 a été de 37,6%.

Dans une étude réalisée sur un effectif plus faible de 82 patients, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre HUMIRA et le placebo sur la réponse ASAS 20.

La commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe versus les autres anti-TNF (étanercept et infliximab) qui ont démontré leur efficacité dans la spondylarthrite ankylosante.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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).

Comme tous les autres anti-TNF utilisés dans cette indication, HUMIRA est un traitement symptomatique.

#### Intérêt en termes de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau 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 GTNDO<sup>7</sup>.

D'après les données actuelles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'Humira sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux autres anti-TNF. Toutefois, compte tenu d'un développement concomitant, 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'intérêt de santé publique attendu des anti-TNF pour cette indication. Cet intérêt est faible.

Au vu des résultats de l'étude ATLAS, le rapport efficacité/effets indésirables d'HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante 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.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La commission de la transparence considère qu'HUMIRA partage l'amélioration du service médical (ASMR II) des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge clinique de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante a pour objectif de réduire la douleur et la raideur rachidienne, et de ce fait de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Il repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

<sup>7</sup> GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Dans la spondylarthrite ankylosante, les traitements de fond (ex : sulfasalazine, méthotrexate) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Les anti-TNF dont HUMIRA peuvent être employés après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux AINS, éventuellement associés à des traitements de fond.

#### **4.4. Population cible**

D'après les données internationales, le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 0,1% à 1,1%. Cependant, d'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001), le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante en France, dans la population âgée de 18 ans et plus serait au maximum de l'ordre de 0,14%<sup>8</sup> soit environ 65.000 patients.

Selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourraient tirer bénéfice d'un traitement par HUMIRA.

Sur ces bases, la population cible d'HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante serait au maximum de l'ordre de 10 000 patients.

#### **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 dans la nouvelle indication et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Médicament d'exception

---

<sup>8</sup> A. Saraux et al. Prevalence of spondylarthropathies in 2001. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1431-1435.