



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 mai 2010

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-rempli
Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 378 014-5)

Laboratoire ABBOTT FRANCE

adalimumab

Code ATC : L04AB04

Liste I

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

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

Date du dernier rectificatif d'AMM : 25 août 2008 (extension d'indication arthrite juvénile idiopathique)

Médicament d'exception

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (+ demande de réévaluation du libellé de l'ASMR dans le psoriasis, suite au dépôt de nouvelles données).

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adalimumab

1.2. Indications

«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 lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Humira® en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

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

Rhumatisme psoriasique

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

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/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.

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, de l'arthrite juvénile idiopathique, 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

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®.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira®. En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira®, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira® est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Humira® et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira® pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

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

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira® toutes les semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

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 (de 13 à 17 ans) :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée pour les patients âgés de 13 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

- L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
- L04 : Immunosuppresseurs
- L04A : Immunosuppresseurs
- L04AB : Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alfa (TNF alfa)
- L04AB04 : adalimumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-TNF alpha inscrits sur la liste des spécialités remboursables ; leurs indications ne sont pas superposables (cf. tableau ci-après).

Indications anti-TNF alpha	HUMIRA	REMICADE	ENBREL	CIMZIA
PR	<p>En association au MTX : -PR en échec des TFC dont le MTX -Naïfs de MTX</p> <p>Monothérapie possible en cas d'intolérance ou poursuite du traitement par le MTX inadaptée</p> <p>Effet structural démontré en association au MTX</p>	<p>En association au MTX : -PR en échec des TFC dont le MTX -Naïfs de MTX et des autres TFC</p> <p>Pas de monothérapie</p> <p>Effet structural démontré</p>	<p>En association au MTX : PR en échec des TFC dont le MTX</p> <p>Monothérapie possible en cas d'intolérance ou poursuite du traitement par le MTX inadaptée</p> <p>Naïfs de MTX</p> <p>Effet structural d'ENBREL démontré <i>seul et en association au MTX</i></p>	<p>En association au MTX : PR en échec des TFC dont le MTX.</p> <p>Monothérapie possible en cas d'intolérance ou poursuite du traitement par le MTX inadaptée</p> <p>Effet structural démontré en association au MTX</p>
AJI	<p>En association au MTX adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond</p> <p>Monothérapie possible en cas d'intolérance ou poursuite du traitement par le MTX inadaptée</p>	<i>Pas d'AMM</i>	Enfant et adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou intolérance au MTX	<i>Pas d'AMM</i>
RP adulte	<p>Echec d'un traitement de fond antérieur</p> <p>Effet structural démontré</p>	<p>Echec d'un TFC en association au MTX ou seul en cas de CI ou d'intolérance au MTX</p> <p>Effet structural démontré</p>	<p>Echec d'un traitement de fond antérieur</p> <p>Effet structural démontré</p>	<i>Pas d'AMM</i>
SA adulte	Echec d'un traitement conventionnel	Echec d'un traitement conventionnel	Echec d'un traitement conventionnel	<i>Pas d'AMM</i>

Indications anti-TNF alpha	HUMIRA	REMICADE	ENBREL	CIMZIA
MC adulte	MC active sévère en cas d'échec, CI ou intolérance aux corticoïdes et/ou immunosuppresseur	MC active sévère en cas d'échec, CI ou intolérance aux corticoïdes et/ou immunosuppresseur MC active fistulisée en cas d'échec du traitement conventionnel.	<i>Pas d'AMM</i>	<i>Pas d'AMM</i>
MC enfant	<i>Pas d'AMM</i>	MC active sévère chez les enfants de 6-17 ans en cas d'échec, CI ou intolérance aux traitements conventionnels comprenant corticoïde, immunomodulateur et traitement nutritionnel	<i>Pas d'AMM</i>	<i>Pas d'AMM</i>
RCH adulte	<i>Pas d'AMM</i>	RCH active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate, CI ou intolérance au traitement conventionnel comprenant corticoïde, 6-MP ou AZA	<i>Pas d'AMM</i>	<i>Pas d'AMM</i>
Pso en plaques adulte	Echec, CI ou intolérance au traitement systémique incluant ciclosporine, MTX ou puvathérapie	Echec, CI ou intolérance au traitement systémique incluant ciclosporine, MTX ou puvathérapie	Echec, CI ou intolérance du traitement systémique incluant MTX, ciclosporine ou puvathérapie	<i>Pas d'AMM</i>
Pso en plaques enfant	<i>Pas d'AMM</i>	<i>Pas d'AMM</i>	En cas de contrôle inadéquat ou intolérance aux traitements systémiques ou à la photothérapie	<i>Pas d'AMM</i>

PR : polyarthrite rhumatoïde, AJI : arthrite juvénile idiopathique, RP : rhumatisme psoriasique, SA : spondylarthrite ankylosante, MTX : méthotrexate, TFC : traitements de fond classiques, CI : contre-indication, MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique, Pso : psoriasis.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments de fond ayant les mêmes indications.

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

4. ACTUALISATION DES DONNEES CLINIQUES

4.1. Efficacité

4.1.1. Polyarthrite rhumatoïde

Dans l'indication PR en échec des traitements de fond classiques incluant le MTX, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- extension ouverte à 4 ans de l'étude DE009-ARMADA de 24 semaines qui avait comparé en double aveugle l'adalimumab + MTX au MTX¹
- extension ouverte à 5 ans de l'étude DE019 (non publiée)² de 52 semaines qui avait comparé en double aveugle l'adalimumab + MTX au MTX
- étude non comparative REACT³ ayant inclus 6 610 patients ayant une PR active en échec aux traitements de fond conventionnels ou ayant été précédemment traités par anti-TNF (13,6% de l'effectif).

Dans l'indication PR non précédemment traitée par le MTX, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. Pour rappel dans cette population, le taux de réponse ACR 20 à 52 semaines avait été plus important avec le MTX qu'avec HUMIRA dans l'étude DE013-PREMIER.

Les résultats de 3 méta-analyses et d'une revue de la littérature évaluant l'efficacité des anti-TNF alpha dans la PR ont été fournis. Les résultats des trois méta-analyses Alonso-Ruiz⁴ (13 études dont 5 évaluant l'adalimumab), Lee⁵ (3 études dont une évaluant l'adalimumab) et Venkateshan⁶ (26 études dont 6 avec l'adalimumab) ont confirmé l'efficacité des anti-TNF alpha dont l'adalimumab dans le traitement de la PR.

Une revue systématique de la littérature effectuée par le NICE et publiée en 2006 (Chen et al⁷) a également montré que les anti-TNF alpha (adalimumab, étanercept et infliximab) étaient efficaces comparativement au placebo dans le traitement de la PR en échec aux TFC. Les résultats ont par ailleurs montré que l'adalimumab en monothérapie était moins efficace que le MTX chez les patients naïfs de MTX.

Le laboratoire a fourni un ensemble de données observationnelles issues de différents registres européens relatives aux données d'utilisation des anti-TNF α dont HUMIRA :

1 Weinbaltt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis 2006;65:753-759.

2 Rapport interne de la firme

3 Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM et al. Clinical Remission and/or Minimal Disease Activity in Patients Receiving Adalimumab Treatment in a Multinational, Open-Label, Twelve-Week Study. Art & Rheum 2008; 59 (1):32-41.

4 Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor α drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. BMC Musculoskeletal Disorders 2008; 9(52).

5 Y H Lee, J H Woo, Y H Rho et al. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. Rheumatol int 2008;28:553-559.

6 Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S et al. Efficacy of Biologicals in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Pharmacology 2009;83:1-9

7 Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technology Assessment 2006; 10(42).

Registre suisse⁸

Ce registre a inclus, depuis 1998, 70 à 80% des patients suisses atteints de PR traités par anti-TNF α . Un total de 1198 patients a été suivi jusqu'en septembre 2004, (étanercept n=519, infliximab n=362 et adalimumab n=317) avec un suivi moyen de 23,7 mois pour l'étanercept, de 18,8 mois pour l'infliximab et de 10,7 mois pour l'adalimumab.

Il a été observé un maintien médian sous traitement de 38,52 mois, sans différence significative entre les trois médicaments.

Une seconde analyse de ce registre a été publiée en mai 2009⁹. Pour l'ensemble de la cohorte : le délai médian de maintien sous traitement a été de 37 mois.

Registre néerlandais DREAM¹⁰

Entre février 2003 et août 2007, 916 patients ont été inclus dans ce registre. A la date de l'analyse 707 patients avaient été traités par anti-TNF pendant au moins 1 an dont 267 par adalimumab. Parmi les patients traités par adalimumab, 87% ont été traités concomitamment par un traitement de fond majoritairement le MTX, 22% ont arrêté de traitement à 1 an. Les raisons d'arrêts de traitement ont été la survenue d'effets indésirables (48%), et le manque d'efficacité (33%).

Registre national anglais de la BSRBR¹¹ :

Cette publication avait pour objectif d'analyser les raisons du premier changement «switch» vers un second anti-TNF alpha à partir d'une étude observationnelle prospective anglaise.

6739 patients naïfs d'anti-TNF α ont été inclus et suivis. Les patients ont été traités par adalimumab (876, 13%), étanercept (2 826, 42%) et infliximab (3 037, 45%). Le délai moyen de suivi des patients traités par adalimumab a été de 11 mois, étanercept 13 mois et infliximab 18 mois. Huit cent quarante et un (841) patients soit 12% des patients ont arrêté le 1^{er} anti-TNF α pour inefficacité, 1023 soit 15% pour événement indésirable. Parmi eux, 503 ayant arrêté le traitement pour inefficacité et 353 pour intolérance ont changé pour un 2^{ème} anti-TNF alpha.

A la fin du suivi (avril 2005), 73% des patients continuaient à être traités par le deuxième anti-TNF alpha. Le pourcentage d'arrêt du 2^{ème} anti-TNF était similaire à celui du 1^{er} : 13% pour inefficacité et 14% pour effets indésirables. Une analyse a montré que le risque d'arrêt du 2^{ème} traitement anti-TNF pour inefficacité est d'autant plus important que le 1^{er} traitement anti-TNF a été arrêté pour cette raison : HR = 2,7, (IC95% : 2,1-3,4). Il en a été de même, pour le risque d'arrêt du 2^{ème} traitement anti-TNF pour événement indésirable : HR = 2,3, (IC95% : 1,9-2,9).

8 Finckh A, Simard JF, Gabay C et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum* 2006; 65:746-752.

9 SM Du Pan et al. Comparison of Drug Retention Rates and Causes of Drug Discontinuation Between Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Rheumatoid Arthritis & Rheumatism. *Arthritis Care & Research* 2009; 61(5):560-568.

10 W. Kievit, PCLM Van Riel et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008.

11 Kimme L. Hyrich, Mark L et al. For the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. Results from a Large UK National Cohort Study. *Art & Rheum* 2007; 56 (1):13-20.

Registre national espagnol BIOBADASER¹²

Les taux de maintien sous traitement anti-TNF alpha chez les patients ayant fait l'objet de « switchs » entre anti-TNFα dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ont été analysés. Entre Février 2000 et septembre 2004, 4706 patients ont été inclus dans ce registre, dont 68% avec une polyarthrite rhumatoïde, 11% une spondylarthrite ankylosante, 10% un rhumatisme psoriasique et 11% d'autres formes d'arthrite chronique.

Selon les auteurs, le taux de maintien sous anti-TNF à 1 an a été de 83% et à 2 ans de 75%. Il y a eu 488 patients traités par plus d'un anti-TNF. Dans cette situation, les taux de maintien sous le 2^{ème} traitement anti-TNF alpha ont été moindres : 68% à 1 an et 60% à 2 ans.

Conclusion sur les données d'efficacité dans la PR :

Les données fournies par le laboratoire pour l'indication PR issues des phases d'extension ouvertes d'études déjà examinées par la Commission de la transparence, des méta-analyses publiées et des données issues de registres européens confirment l'efficacité d'HUMIRA dans la PR chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX. Aucune nouvelle donnée clinique remettant en cause les résultats de l'étude PREMIER à savoir la supériorité du MTX à l'adalimumab en monothérapie dans le traitement de la PR chez les patients naïfs de MTX n'a été apportée. Aucune étude comparative directe de l'adalimumab par rapport aux autres anti-TNF alpha n'a été présentée par le laboratoire.

4.1.2. Arthrite juvénile idiopathique

L'extension d'indication dans cette étude étant récente (AMM août 2008 et avis CT de juin 2009), aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie.

12 Juan J Gomez-Reino, Loreto Carmona and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R29

4.1.3 Rhumatisme psoriasique

Lors de l'inscription d'adalimumab dans cette indication, la Commission de la transparence avait noté la démonstration d'efficacité de l'adalimumab dans les formes périphériques et regretté l'absence de comparaison directe au MTX et aux autres anti-TNF alpha.

Dans le cadre du renouvellement d'inscription, le laboratoire a fait état des résultats :

- d'une extension ouverte non publiée¹³ des deux études déjà évaluées par la Commission de la transparence ADEPT et M02-570 ;
- d'une étude non comparative non publiée – STEREO¹⁴ ;
- d'une analyse¹⁵ effectuée à partir du registre britannique BSRBR qui a évalué le taux de maintien sous traitement après le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF. L'âge moyen des patients était de 45,7 ans, 53% étaient des femmes, la durée moyenne de la maladie était de 12,4 ans. Les données de persistance sous traitement étaient disponibles pour 422 patients suivis pendant 1 an. Le taux de maintien sous le 1^{er} traitement anti-TNF alpha a été de 75,5% à 1 an, celui sous le 2^{ème} traitement anti-TNF alpha de 74%.
- d'une méta-analyse – SAAD 2008¹⁶ qui a confirmé la supériorité des anti-TNF par rapport au placebo dans le traitement du RP. Elle a inclus 6 études dont 2 réalisées avec adalimumab (ces études ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence).

En conclusion, les données présentées dans l'indication rhumatisme psoriasique n'apportent pas d'information sur l'efficacité d'adalimumab par rapport au MTX et par rapport aux autres anti-TNF alpha.

4.1.4. Spondylarthrite ankylosante

Le laboratoire a présenté les résultats de l'analyse de certains critères secondaires, les résultats d'analyses en sous groupe et de phase d'extension ouverte ainsi que des analyses combinées de deux études versus placebo déjà évaluées par la Commission de la transparence lors de l'inscription.

Les résultats d'une nouvelle étude non comparative (RHAPSODY – M05-760)¹⁷ ainsi que ceux d'une revue de la littérature¹⁸ évaluant l'efficacité et le rapport coût-efficacité des anti-TNF alpha (incluant 9 études dont 2 études avec l'adalimumab ayant déjà été évaluées par la Commission de la transparence) ont également été présentés.

Aucune étude comparant l'adalimumab aux autres anti-TNF alpha n'a été présentée.

En conclusion, les données présentées n'apportent pas de nouvelle information sur l'efficacité de l'adalimumab notamment par rapport aux autres anti-TNF alpha.

4.1.5 Maladie de Crohn

Le laboratoire a présenté les résultats :

13 Rapport interne de la firme.

14 Rapport interne de la firme.

15 Saad Amr A, Ashcroft Darren M, Watson Kath D et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. Arthritis Research & Therapy 2009.

16 Saad Amr A., Symmons Deborah P.M., Noyce Peter R. et al. Risks and Benefits of Tumor Necrosis Factor α Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Rheumatol 2008;35:883–890.

17 Rudwaleit M, Rodeland E, Holk P et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. 2009;68:696-701.

18 McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept et infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis : a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2007; 11(.28).

- d'analyse de critères secondaires, d'analyses post-hoc et de phase d'extension ouverte de deux études déjà évaluées par la Commission de la transparence ;
- de deux méta-analyses^{19,20} évaluant l'efficacité des anti-TNF alpha et incluant des études déjà évaluées par la Commission de la transparence ;
- d'une nouvelle étude non comparative (CARE- non publiée²¹).

Au total, ces données n'apportent pas de nouveaux éléments d'appréciation de l'efficacité d'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn. Aucune étude comparant l'adalimumab à l'infliximab dans cette indication n'a été fournie.

Note : des modifications de RCP sont en cours d'évaluation à l'EMA et feront l'objet d'un dépôt de données complémentaires et donc d'un avis de la Commission de la transparence.

4.1.6. Psoriasis

Le laboratoire a présenté les résultats :

- d'analyses de critères secondaires de deux études déjà évaluées par la Commission de la transparence (REVEAL et CHAMPION) ;
- de deux méta-analyses^{22,23} ayant évalué l'efficacité des anti-TNF alpha ;
- d'une nouvelle étude non comparative (BELIEVE- non publiée²⁴).

Principaux résultats de ces méta-analyses

La méta-analyse Bansback et al 2008 a inclus 22 études cliniques dont 20 comparant une biothérapie au placebo et 2 versus traitements actifs (adalimumab vs MTX et MTX vs ciclosporine). La probabilité d'atteindre une réponse PASI 75²⁵ chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère a été estimée à 81%[75-86] avec l'infliximab 5mg/kg/semaine, 71%[63-79] avec l'adalimumab 40 mg/2semaines, 50%[43-58] avec l'étanercept 50 mgx2/semaine, 42%[27-54] avec le MTX 15-22,5 mg/semaine, 33%[17-49] avec la ciclosporine 3 mg/kg/j.

La méta-analyse Schmitt et al 2008 a inclus 16 études contrôlées versus placebo. La probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 lors d'un traitement par l'infliximab a été estimé à 77% [72-81], 64% [61-68] avec l'adalimumab, 44% [40-48] avec l'étanercept 50 mg 2 x/semaine et de 33% [13-52] avec la ciclosporine.

Ces deux méta-analyses du fait de leur méthodologie (placebo choisi comme comparateur de référence) ne permettent que de comparer chacun des traitements actifs au placebo. Elles ne permettent donc pas de comparer l'efficacité de l'adalimumab à celle des autres traitements évalués.

19 Peyrin-Biroulet L, Pierre Deltenre, Nicolas de Suray et al. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn's Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2008 ; 6 :644-653

20 Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1).

21 Rapport interne de la firme

22 Schmitt J., Zhang Z., Wozel G. et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology 2008;159: 513-526

23 N Bansback et al. Efficacy of systemic treatment for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. Dermatology 2009.

24 Rapport interne de la firme

25 Réponse PASI 75 (Psoriasis Area Severity Index) : le PASI 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). Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial

Au total ces données n'apportent pas de nouvel élément d'appréciation de l'efficacité d'adalimumab dans l'indication remboursable restreinte par rapport à l'indication AMM au psoriasis en plaques grave chronique en échec à au moins 2 traitements systémiques notamment la photothérapie, le MTX et la ciclosporine. On ne dispose toujours pas d'étude de comparaison directe de l'adalimumab aux autres anti-TNF alpha.

4.1.7 Informations relatives aux études demandées par les autorités sanitaires :

➤ Etudes demandées dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR)

Aucun résultat définitif des études demandées par l'EMA dans le cadre du PGR n'est disponible à ce jour :

- l'étude ReAlise comportant le suivi pendant 5 ans des patients atteints de PR de l'étude Re Act* est en cours. Seuls des résultats intermédiaires à 24 mois sont disponibles.
- l'étude STRIVE, registre de suivi des enfants traités par adalimumab pour AJI est en cours de mise en place.
- le suivi à 10 ans des patients inclus dans les études réalisées dans la PR et à 5 ans pour ceux des études dans la SA est en cours.
- l'étude PYRAMID, registre international d'évaluation de la tolérance d'adalimumab dans la MC est en cours. Le suivi en ouvert des autres études réalisées dans la MC est également en cours.
- l'étude ESPRIT, registre international d'évaluation de la tolérance d'adalimumab à 10 ans dans le psoriasis est en cours de mise en place.

➤ Etude demandée par la DGS –étude CORPUS

L'avenant à la convention signé entre ABBOTT et le CEPS en janvier 2005 mentionnait cette demande d'étude. La Commission de la transparence regrette le faible nombre de patients inclus dans cette étude.

➤ Etude demandée par la Commission de la transparence dans le psoriasis :PsoTEQ.

Il s'agit d'une étude conjointe des biothérapies dans le psoriasis. Cette étude n'a pas encore été mise en place.

➤ Conclusion :

La Commission de la transparence est en attente des données des études post-inscription en cours dans l'ensemble des indications. Concernant plus particulièrement l'étude CORPUS demandée par la DGS dans la PR, la Commission regrette le faible nombre de patients inclus.

* Étude déjà évaluée par la Commission de la transparence

4.2. Tolérance

Depuis sa commercialisation, l'exposition à l'adalimumab a été estimée à 877 885 patients-année. Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence de juin 2009, des modifications concernant les effets indésirables ont été apportées au RCP :

- le 28 août 2009, une mise à jour sur des événements indésirables "accident vasculaire cérébral, psoriasis, infarctus du myocarde" suite au dépôt du dernier PSUR ainsi qu'une actualisation de la mention sur l'interruption du traitement dans la rubrique 4.2. ont été effectuées ;

le 24 juillet 2009, une mise à jour de la classification des événements indésirables par rapport au système international MedDRA ainsi qu'une mise à jour des taux de cancers recalculés incluant les patients avec une exposition d'au moins 1 an ont été effectuées.

Pour le détail de ces modifications cf. Annexe 1.

Les données du registre anglais BSRBR²⁶ ont suggéré que les anti-TNF n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'infections graves par rapport aux traitements de fond classiques. L'incidence des tuberculoses a été toutefois moindre avec l'étaanercept (0,5 pour 100 patients-année) qu'avec l'infliximab (1,5 pour 100 patients-années) et l'adalimumab (0,9 pour 100 patients-années).

Les données du registre italien LOHREN²⁷ n'ont pas mis en évidence de différence entre les 3 anti-TNF pour le risque d'infections graves.

Les données du registre espagnol BIOBADASER²⁸ ont montré que l'apparition de nouveaux cas de tuberculose est liée au non-respect des recommandations de dépistage et prophylaxie.

Les données des registres américains²⁹ et suédois³⁰ n'ont pas mis en évidence d'augmentation du sur-risque de lymphomes chez les patients traités par anti-TNF alpha.

Les résultats de l'Observatoire national RATIO publiés uniquement sous forme de résumés ne peuvent pas être pris en compte. De même que ceux d'une méta-analyse Bongartz et al en raison de limites méthodologiques.

En conclusion, la portée de ces résultats est limitée, dans la mesure où ils reposent essentiellement sur des données observationnelles. Aucune comparaison entre les anti-TNF alpha en termes de tolérance ne peut être faite à partir de ces données.

Des analyses combinées de tolérance (^{31,32}) de l'adalimumab réalisées à partir des données des essais cliniques déjà évalués par la Commission de la transparence ont également été

26 Dixon WG et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in Rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-2376.

27 Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, et al. Serious infections during anti TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmunity Reviews* 2009 ; 266-273

28 Gomez-Reino JJ, Carmona L, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection *Arthritis Rheum* 2007 ; 57(5) : 756-761

29 Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433-9.

30 J Askling, E Baecklund, F Granth et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-653

31 Burmester GR, Mease P et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Disease* 2009.

32. Colombel JF, William J. Sandborn, Remo Panaccione et al. Adalimumab Safety in Global Clinical Trials of Patients with Crohn's Disease. *Cardoso. Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1308–1319

présentées mais n'apportent pas de nouveaux éléments d'appréciation du rapport efficacité/tolérance.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse des psoriasis « paradoxaux » survenant chez des patients ayant une PR et traités par anti-TNF alpha à partir de la cohorte anglaise de la BSRBR³³. Les résultats de cette analyse suggèrent que chez les patients traités par adalimumab, l'incidence du « psoriasis paradoxal » est plus élevée que chez ceux traités par étanercept ou infliximab.

Note: le 4 août 2009, la FDA a demandé aux laboratoires commercialisant des anti-TNF α aux Etats Unis une mise à jour du RCP relative au risque de cancer. Cette mise à jour concerne la mention d'un risque accru de cancer chez les enfants et adolescents qui reçoivent ces traitements dans le cadre notamment du traitement de l'AJI et de la Maladie de Crohn. Une analyse de la FDA a montré que des enfants et adolescents traités par anti-TNF α ont présenté un risque accru de cancer révélé après 30 mois de traitement. Environ la moitié de ces cancers étaient des lymphomes. Certains cas ont été fatals.

4.3 Conclusion :

A l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription de sa spécialité HUMIRA (adalimumab) sur la liste des spécialités remboursables, le laboratoire a fourni de nouvelles données. Ces données sont issues de méta-analyses ou de revues de la littérature incluant des études cliniques ayant déjà été évaluées par la Commission de la transparence, de nouvelles études non comparatives et des registres européens de recueil de données d'utilisation des anti-TNF alpha. Leurs résultats confirment l'efficacité d'HUMIRA dans l'ensemble de ses indications.

Cependant, comme mentionnés dans ses précédents avis, la Commission de la transparence regrette l'absence d'étude comparative aux autres anti-TNF alpha disponibles. Plus particulièrement dans l'indication PR non précédemment traitée par le MTX, la Commission de la transparence note l'absence d'étude démontrant la supériorité d'HUMIRA au MTX en termes d'efficacité. Dans l'indication rhumatisme psoriasique, aucune étude comparant HUMIRA au MTX n'a été fournie. Dans l'indication psoriasis, les méta-analyses proposées ne permettent pas, en raison de leur méthodologie, de hiérarchiser les différents traitements. Par conséquent, elles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence dans cette indication.

Le résumé des caractéristiques du produit a été modifié afin d'intégrer les nouvelles informations de tolérance obtenues depuis la commercialisation du médicament. Les données observationnelles issues de registres européens et américains ont été analysées. Mais, la portée de leurs résultats reste limitée, du fait de leur caractère observationnel. Aucune comparaison entre les anti-TNF alpha en termes de tolérance ne peut être faite à partir de ces données.

La Commission de la transparence regrette le faible nombre de patients inclus dans l'étude CORPUS et est en attente des données des études post-inscription en cours dans l'ensemble des indications.

³³ Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor & therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009;68:209-215

5. DONNEES D'UTILISATION

Le laboratoire a fourni les données issues du « Panel A+A » et les données de ventes GERS.

Le « Panel A+A » est constitué de prescripteurs (304 médecins spécialistes dont 134 rhumatologues, 80 gastro-entérologues et 89 dermatologues) et de pharmaciens français. Les données d'utilisation issues de ce panel sont disponibles depuis 2006. Les résultats présentés ci-après concernent l'année 2008.

Polyarthrite rhumatoïde

L'âge moyen des patients était de 53 ans, 76% étaient des femmes, 83% d'entre eux avaient été traités par le MTX. La dose moyenne d'adalimumab a été de 40 mg par administration, et 90% des patients ont reçu une injection toutes les deux semaines. L'adalimumab a été prescrit en association au MTX chez 69,8% des patients et en monothérapie chez 18,9% des patients.

Rhumatisme psoriasique

L'âge moyen des patients était de 53 ans, 66% d'entre eux avaient été traités par le MTX. La dose moyenne d'adalimumab a été de 40 mg par administration, et 94% des patients ont reçu une injection toutes les deux semaines. L'adalimumab a été prescrit en monothérapie chez 36,5% des patients et associé au MTX chez 53,1% des patients.

Spondylarthrite ankylosante

L'âge moyen des patients était de 43 ans, 65% étaient des hommes, 32% d'entre eux avaient été traités par le MTX et 82% par AINS. La dose moyenne d'adalimumab a été de 40 mg par administration, et 96% des patients ont reçu une injection toutes les deux semaines. Les patients avaient déjà reçu comme traitement antérieurs au traitement actuel des AINS pour 82% d'entre eux, du MTX pour 32% d'entre eux. L'adalimumab a été prescrit en monothérapie chez 65,8% des patients et associé au MTX chez 25,6% des patients.

Maladie de Crohn

L'âge moyen des patients était de 37 ans, 56% étaient des femmes, 63% d'entre eux avaient été traités par corticoïdes, 40% par azathioprine et 23% par MTX. La dose moyenne a été de 40,8 mg par administration, et 89% des patients ont reçu une injection toutes les deux semaines. HUMIRA a été prescrit en monothérapie chez 54,6%. L'adalimumab a été associé à l'azathioprine chez 20,1% des patients et au MTX chez 10,3%.

Psoriasis

L'âge moyen des patients était de 44 ans, 55% étaient des hommes et 75% d'entre eux avaient été traités par MTX et 41% par puvathérapie. La dose moyenne d'adalimumab a été de 40 mg par administration, et 90% des patients ont reçu une injection toutes les deux semaines.

L'indication « arthrite juvénile idiopathique » n'apparaît pas dans cette enquête car l'adalimumab a obtenu l'AMM dans cette indication le 25 août 2008.

Données de ventes (source GERS ville et hôpital)

En 2008, 144 203 boîtes d'HUMIRA ont été vendues dont environ 97% en officine.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service médical rendu

Le laboratoire a fourni de nouvelles données. Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte (polyarthrite rhumatoïde^{34,35,36,37,38}, rhumatisme psoriasique^{39,40}, spondylarthrite ankylosante³²). Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du SMR par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence.

Aucune nouvelle recommandation n'a été publiée depuis les précédents avis de la Commission de la Transparence dans le traitement de la maladie de Crohn, du psoriasis ou de l'arthrite juvénile idiopathique.

Le service médical rendu par HUMIRA reste important dans l'ensemble de ses indications.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'ASMR attribuée à HUMIRA dans le traitement du psoriasis (pas d'ASMR par rapport aux autres anti-TNF alpha).

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de 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 les indications suivantes :

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.

34 Combe B et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the european Standing committee for international Clinical Studies including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007 ;66(1):34-45.

35 Fautrel B et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 2007. 74 (12) 1301–1311

36 HAS. Polyarthrite rhumatoïde – Diagnostic et prise en charge initiale – Recommandations. Septembre 2007.

37 HAS. Polyarthrite rhumatoïde – Prise en charge en phase d'état – Recommandations. Septembre 2007

38 HAS. Polyarthrite rhumatoïde – synthèse de l'ensemble des recommandations. Septembre 2007

39 Recommandation d'utilisation des anti-TNF α au cours de la spondylarthrite ankylosante et du rhumatisme psoriasique – Actualisation 2007 – SFR/ CRI. Mai 2007

40 Zochling J. ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):442-52.

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. »

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

« HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

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

Rhumatisme psoriasique :

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

Spondylarthrite ankylosante :

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

Maladie de Crohn (restriction par rapport à l'AMM):

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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 corticoïdes et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Psoriasis (restriction par rapport à l'AMM) :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les formes graves chroniques de l'adulte en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

6.3.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 65%

6.3.3 Médicament d'exception.

RCP initial	RCP actuel suite aux variations de juillet et aout 2009
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>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, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, 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.</p> <p>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.</p> <p>Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.</p> <p><u>Interruption de traitement</u> Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction d'Humira après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption de traitement.</p> <p><u>Adultes</u></p> <p>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.</p> <p>L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira.</p> <p>Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate voir rubriques 4.4 et 5.1.</p> <p>En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>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, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, 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.</p> <p>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.</p> <p>Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.</p> <p><u>Adultes</u></p> <p>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.</p> <p>L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira.</p> <p>Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate voir rubriques 4.4 et 5.1.</p> <p>En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.</p> <p>Interruption du traitement Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère. Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction d'Humira après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <i>Infections graves :</i></p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <i>Infections graves :</i></p>

<p>Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales ou à d'autres infections opportunistes, telles que listériose et pneumocystose ont été rapportées chez des patients traités par Humira.</p>	<p>Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou à d'autres infections opportunistes, telles que listériose et pneumocystose ont été rapportées chez des patients traités par Humira.</p>
<p>4.8 Effets indésirables Essais cliniques</p> <p>Humira a été étudié chez 6 593 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn et de psoriasis. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées pivots portant sur 4 355 patients ayant reçu Humira et 2 487 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.</p> <p>Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 4,5% chez les patients traités par Humira et de 4,5% chez les patients du groupe contrôle.</p> <p>Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</p> <p>En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez les patients pédiatriques ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.</p> <p>Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études pivots sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ et rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p style="text-align: center;">6.3.3.1.1.1.1.1 6.3.3.1.1.1.1.2 <i>Tableau 1</i> Effets indésirables observés dans les études cliniques</p>	<p>4.8 Effets indésirables <u>Essais cliniques</u></p> <p>Humira a été étudié chez 6 593 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn et de psoriasis. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées pivots portant sur 4 355 patients ayant reçu Humira et 2 487 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.</p> <p>Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 4,5 % chez les patients traités par Humira et de 4,5 % chez les patients du groupe contrôle.</p> <p>Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</p> <p>En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez les patients pédiatriques ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.</p> <p>Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études cliniques sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$ et très rare $< 1/10\ 000$) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8. D'après les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'adalimumab lors d'études cliniques contrôlées, des réactions au site d'injection sont attendues chez environ 15 % des patients.</p> <p style="text-align: center;"><i>Tableau 1</i> Effets indésirables observés dans les études cliniques</p>

Classe (système-organe)	Fréquence	6.3.3.1.1.1.2 <u>Effets indésirables</u>	Classe de systèmes d'organes	de Fréquence	Effets indésirables		
Examens biologiques	Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sérique, allongement du temps de céphaline activé partiel, présence d'auto-anticorps.	Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique).		
Troubles cardiaques	Peu fréquent Rare	Arythmies, tachycardie. Arrêt cardiaque, insuffisance coronarienne, angor, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive, palpitations.			Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite virale). Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona). Infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections fongiques.	
Troubles sanguins et du système lymphatique	Peu fréquent Rare	Neutropénie (y compris agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie, leucocytose, lymphopénie. Pancytopénie, purpura thrombopénique idiopathique.		Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmoses et infections à Mycobacterium avium complex). Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections oculaires. Infections bactériennes. Infections articulaires.			
Troubles du système nerveux	Fréquent Peu fréquent Rare	Sensations vertigineuses (y compris vertiges), céphalées, troubles neurologiques sensitifs (y compris paresthésies). Syncope, migraine, tremblements, troubles du sommeil. Sclérose en plaques, paralysie faciale.		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Fréquent	Tumeur bénigne. Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire).
Troubles oculaires	Peu fréquent Rare	Trouble visuel, troubles oculaires sensitifs, infection, irritation ou inflammation oculaire. Panophtalmie, iritis, glaucome.		Peu fréquent		Fréquent	Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde).
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Peu fréquent Rare	Gêne auriculaire (y compris douleur et gonflement). Perte auditive, acouphènes.					
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent Peu fréquent Rare	Toux, douleur nasopharyngée. Asthme, dyspnée, dysphonie, congestion nasale. Oedème pulmonaire, œdème pharyngé, épanchement pleural, pleurésie.					

Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée.	<p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Affections du système immunitaire</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Affections psychiatriques</p> <p>Affections du système nerveux</p>		Mélanome**.
	Peu fréquent	Saignements rectaux, vomissements, dyspepsie, ballonnements, constipation.		Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie.
	Rare	Pancréatite, sténose intestinale, colite, entérite, œsophagite, gastrite.		Fréquent	Thrombocytopénie. Leucocytose.
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	Hématurie, insuffisance rénale, symptômes vésicaux et urétraux.		Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Protéinurie, douleur rénale.		Rare	Pancytopénie.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Rash, prurit.		Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Urticaire, psoriasis, ecchymoses et contusions accrues, purpura, dermatite et eczéma, perte des cheveux.		Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	Rare	Erythème polymorphe, panniculite.			Fréquent
Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os	Fréquent	Douleur musculo-squelettique.		Peu fréquent	
	Rare	Rhabdomyolyse.			
Troubles endocriniens	Rare	Troubles de la thyroïde (y compris goitre).			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypokaliémie, hyperlipidémie, troubles de l'appétit (y compris anorexie), hyperuricémie.			
	Rare	Hypercalcémie, hypocalcémie.	Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété, insomnie.	
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies respiratoires hautes.	Très fréquent	Céphalées.	
	Peu fréquent	Sepsis, infections opportunistes (y compris tuberculose, histoplasmosis), abcès, infection articulaire, infection cutanée (y compris cellulite et impétigo), infections fongiques superficielles (y compris)	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Sciaticque.	
			Peu fréquent	Tremblements.	

		compris de la peau, des ongles et des pieds). Fasciite nécrosante, méningite virale, diverticulite, infection des plaies.		Rare	Sclérose en plaques.
	Rare		Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite.
Blessures et empoisonnements	Peu fréquent	Blessure accidentelle, mauvaise cicatrisation.		Peu fréquent	Blépharite. Gonflement des yeux. Diplopie.
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>	Peu fréquent	Papillome cutané.	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Rare	Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris du sein, de l'ovaire, du testicule), mélanome malin, carcinome malpighien spino-cellulaire		Peu fréquent	Surdité. Acouphènes.
Troubles vasculaires	Peu fréquent	Hypertension, congestion, hématomes.	Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie.
	Rare	Occlusion vasculaire, sténose aortique, thrombophlébite, anévrisme aortique.		Peu fréquent	Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.
Troubles généraux et conditions liées au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection (douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons).		Rare	Arrêt cardiaque.
	Fréquent	Pyrexie, fatigue (incluant asthénie et malaise).	Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.
	Peu fréquent	Douleur thoracique, œdème, syndrome grippal.		Rare	Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. Anévrisme aortique.
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent	Lupus érythémateux disséminé, angioœdème, hypersensibilité médicamenteuse.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux. Asthme. Dyspnée.
	Rare	Maladie sérique, allergie saisonnière.		Peu fréquent	Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Maladie pulmonaire interstitielle. Pneumopathie.
Troubles hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques.	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Rare	Nécrose hépatique, hépatite, stéatose hépatique, lithiase biliaire, hyperbilirubinémie.		Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
Troubles des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent	Troubles du cycle menstruel et saignements utérins.			
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Troubles de l'humeur, anxiété (y compris nervosité et agitation).			

		Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques.
		Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Hyperbilirubinémie. Stéatose hépatique.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
		Fréquent	Prurit. Urticaire. Ecchymoses (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose.
		Peu fréquent	Sueurs nocturnes. Cicatrice.
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
		Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).
		Peu fréquent	Rhabdomyolyse.
		Rare	Lupus érythémateux disséminé.
	Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie. Insuffisance rénale.
		Peu fréquent	Nycturie.
	Affections des organes de reproduction et	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile.

	du sein		
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).
		Fréquent	Douleur thoracique. Œdème.
		Peu fréquent	Inflammation.
	Investigations	Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase.
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Mauvaise cicatrisation.
	** y compris les études d'extension en ouvert.		

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 171 patients représentant une exposition de 192,5 patient-années lors d'une étude d'Humira dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots avec Humira d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn et de psoriasis, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,9 (3,5 - 9,9) pour 1000 patient-années parmi les 3853 patients traités par Humira, a été observé *versus* un taux de 4,3 (1,8 - 10,4) pour 1000 patient-années parmi les 2183 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,5 mois pour les patients traités par Humira et de 3,9 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (5,7 - 13,5) pour 1000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 2,6 (0,8 – 8,0) pour 1000 patient-années parmi les patients du groupe

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 171 patients représentant une exposition de 192,5 patient-années lors d'une étude avec Humira dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots avec Humira d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn et de psoriasis, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,9 (3,5 – 9,9) pour 1000 patient-années parmi les 3853 patients traités par Humira, a été observé *versus* un taux de 4,3 (1,8 – 10,4) pour 1000 patient-années parmi les 2183 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,5 mois pour les patients traités par Humira et de 3,9 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (5,7 – 13,5) pour 1000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 2,6 (0,8 – 8,0) pour 1000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle.

contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,5 (1,1 - 5,6) pour 1000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0 pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95%). Le taux (intervalle de confiance 95%) de lymphomes était de 0,8 (0,2 - 3,3) pour 1000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,9 (0,1 - 6,1) pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 1,7 ans incluant 6539 patients et plus de 16 000 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 10,1 pour 1000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,1 pour 1000 patient-années.

Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,5 (1,1 - 5,6) pour 1000 patient-années chez les patients traités par Humira et **0,9 (0,1 - 6,1)** pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 0,8 (0,2 - 3,3) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Humira et 0,9 (0,1 - 6,1) pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ **2,7** ans incluant **4767** patients et plus de **15 332** patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ **8,3** pour 1000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ **9,3** pour 1000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ **1,2** pour 1000 patient-années

6.3.3.1.1.2 Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de phase IV

Tableau 2

Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV

Classe système-organe	Événement indésirable
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale
Troubles hépatobiliaires	Réactivation d'hépatite B
Troubles du système nerveux	Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Angéites cutanées
Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T

6.3.3.1.1.3 Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de phase IV

Tableau 2

Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV

Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré), accident vasculaire cérébral ,
Affections gastro-intestinales	Perforation intestinale
Affections hépatobiliaires	Réactivation d'hépatite B
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Vascularite cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Syndrome type lupus
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde