

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 2 (34009 362 230 5 9)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 2 (34009 378 014 5 4)

Laboratoire ABBVIE

DCI	adalimumab
Code ATC (année)	L04AB04 (anti-TNF α)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« <u>Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante (SA)</u> Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. »

SMR	SMR important dans l'extension d'indication
ASMR	L'extension d'indication d'HUMIRA dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ne modifie pas l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) attribué à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, dans l'attente des résultats de la phase de suivi en ouvert de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité est un traitement de seconde intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS
Recommandations	Médicament d'exception La Commission de la transparence souhaite réévaluer, dans un délai de 18 mois, l'intérêt d'HUMIRA dans son extension d'indication à la lumière des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1 (résultats prévus début 2014).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 08/09/2003 Dernière modification : 23/07/2012 (spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne

Classification ATC	2012	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AB	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alfa (TNF alfa)
	L04AB04	adalimumab

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence a examiné le 18 octobre 2006 l'extension d'indication d'HUMIRA dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Elle avait considéré que le service médical rendu par HUMIRA était important et qu'HUMIRA partageait 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.

En juillet 2012, le libellé d'indication a été modifié pour étendre cette indication à la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. HUMIRA est le seul anti-TNF ayant cette indication.

Cette extension d'indication a été établie en tenant compte d'une nouvelle classification des spondyloarthrites axiales¹ définie en 2009 par un consensus d'experts international (ASAS²).

Selon cette classification, les spondyloarthrites axiales se divisent en deux grandes catégories :

- les spondylarthrites ankylosantes, où il y a une sacroïlite visible à la radiographie selon les critères de New York modifiés.
- les spondyloarthrites axiales sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante.

¹ 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2011;70905-908.

² Assessment of Spondyloarthritis international Society

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

- **Nouveau libellé d'indication concernant la spondyloarthrite :**

« Spondyloarthrite axiale :

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

- **Autres 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 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 évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Rhumatisme psoriasique

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

Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

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

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.

Rectocolite hémorragique

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

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance est 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) doivent être optimisés. »

« Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique :

La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique 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. »

Autres indications : voir RCP.

« Patients âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement médicamenteux de la spondyloarthrite axiale 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.

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

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.

Dans la spondylarthrite ankylosante, les anti-TNF dont HUMIRA peuvent être employés après échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Dans les spondyloarthrites axiales sévères sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante, HUMIRA est le premier médicament ayant une AMM dans cette indication en cas d'échec ou intolérance aux AINS.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

HUMIRA n'a pas de comparateur ayant une AMM spécifique dans l'extension d'indication au traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur pertinent dans l'extension d'indication évaluée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	oui	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum ps), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis, Arthrite Juvénile idiopathique (AJI)
Australie	oui	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum ps), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis, Arthrite Juvénile idiopathique (AJI)
Canada	oui	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum ps), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis
Japon	oui	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum ps), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'adalimumab dans son extension d'indication repose sur une étude clinique (M10-791 : « Ability-1 »³) chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale active, ne répondant pas aux critères de New York modifiés⁴ pour la spondylarthrite ankylosante, en échec ou intolérant à au moins un AINS ou ayant une contre-indication aux AINS. Cette étude a comporté une phase randomisée en double aveugle versus placebo d'une durée de 12 semaines suivie d'une phase ouverte de 144 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par adalimumab.

Critères d'inclusion :

- patient âgé de 18 ans ou plus
- souffrant de rachialgies chroniques (depuis au moins 3 mois) ayant débuté avant l'âge de 45 ans
- ayant répondu aux critères ci-dessous :



1. Douleurs dorsales inflammatoires définies par la présence d'au moins 4 des 5 paramètres suivant : âge d'apparition avant 40 ans, apparition insidieuse, amélioration après l'exercice physique, pas d'amélioration après repos, douleur nocturne avec amélioration au lever,
2. Arthrite (passée ou présente),
3. Enthésopathie du talon (passée ou présente),
4. Uvéite antérieure, confirmée par un ophtalmologiste (passée ou présente),
5. Dactylite (passée ou présente),
6. Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (passée ou présente),
7. Bonne réponse antérieure aux AINS – disparition des douleurs dorsales ou amélioration 24 à 48 heures après prise d'AINS,
8. Antécédent familial de spondylarthrite,

³ Sieper et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis 2012;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766

⁴ **Critères de New York modifiés :**

A – Diagnostic

1. Critères cliniques

- a) lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos
- b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal
- c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe

2. Critères radiologiques

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

B – Gradation

1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique
2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :
 - a) de 3 critères cliniques
 - b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacroïlites doivent être envisagées)

- 9. HLA-B27 positif,
- 10. Taux de protéine C réactive (CRP) élevé.

- Patient ayant une réponse non satisfaisante ou une intolérance à au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) – à la discrétion de l'investigateur
- Patient dont la maladie est active définie par :
 - une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de douleur dorsale totale $\geq$ à 40 mm
 - et un BASDAI⁵ $\geq$ à 4.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants :

- spondylarthrite ankylosante définie par les critères modifiés de New York
- psoriasis ou un rhumatisme psoriasique
- traitement biologique incluant les anti-TNF.

Groupes de traitement :

Période randomisée en double aveugle de 12 semaines :

- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines en sous cutanée pendant 12 semaines
- placebo pendant toute la durée de la période (12 semaines).

A l'issue de cette période en double aveugle, il a été proposé à tous les patients d'entrer dans la phase ouverte.

Période d'extension ouverte de 144 semaines : tous les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines

Critère de jugement principal : pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS 40 à la semaine 12.

Une réponse ASAS 40 est définie par une amélioration par rapport à la valeur d'inclusion d'au moins 40 % en valeur dans au moins 3 des 4 domaines suivants, avec une amélioration absolue d'au moins 20 unités (échelle de 0 à 100)⁶ :

- activité de la pathologie : évaluation de l'activité de la pathologie par le patient via une échelle visuelle analogique EVA 0-100 (Patient's Global Assessment of disease activity VAS score)
- douleur : évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA 0 -100) de la douleur dorsale (Total Back Pain VAS score)
- capacité fonctionnelle : évaluée par le score BASFI⁵ (échelle de 0-100)
- inflammation : évaluée par le score moyen des items 5 et 6 du BASDAI⁴ (EVA de 0-100), sans aggravation dans le 4^{ème} domaine.

Principaux critères de jugement secondaires:

Neuf critères secondaires de jugement évalués à 12 semaines ont été définis et hiérarchisés :

- Réponse ASAS 20 (amélioration de 20 % dans au moins 3 des 4 domaines du score ASAS avec amélioration $\geq$ 20 % en valeur absolue sans aggravation du 4^{ème} domaine)
- BASDAI 50 (amélioration de 50 % du score BASDAI par rapport à sa valeur initiale en visite d'inclusion)

⁵ **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 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

⁶ Anderson, J.J., et al., Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum, 2001;44(8):1876-86.

- SF-36⁷ version 2 - composante physique (variation moyenne)
- Rémission partielle ASAS (diminution absolue de 20 unités pour chacun des 4 domaines spécifiés plus haut)
- Réponses ASAS 5/6⁸
- Variation moyenne du questionnaire HAQ⁹ spécifique aux spondyloarthrites
- Variation moyenne de la valeur de la CRP (protéine C réactive)
- Variation moyenne du score SPARCC¹⁰ à l'IRM pour les articulations sacro-iliaques
- Variation moyenne du score SPARCC à l'IRM pour le rachis

Calcul du nombre de patients nécessaire :

Un total de 194 sujets était nécessaire afin de mettre en évidence une différence en termes de taux de réponse sur le critère principal (critère ASAS40 à la semaine 12) entre les patients traités par le placebo et les patients traités par adalimumab.

Les taux de réponse ASAS 40 attendus à la semaine 12 étaient de 15 % pour le bras placebo et de 35 % pour le bras adalimumab selon une randomisation 1 :1 avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 1^{ère} espèce de 0,05.

⁷ **SF36** : évalue la qualité de vie à partir d'un auto-questionnaire validé dans 8 domaines d'état de santé :

- restrictions aux activités physiques en raison de problèmes de santé (PF)
- restrictions aux activités habituelles en raison de problèmes physiques (RP)
- douleur physique (BP)
- vie et relations avec les autres (SF)
- santé mentale en général (trouble psychologique et bien être) (MH)
- limitations dues à l'état psychique (RE)
- vitalité (VT)
- santé perçue (GH)

Les 8 domaines du SF-36 peuvent être regroupés en 2 principales composantes :

- la composante physique (PCS : Physical Component Summary Score)
- la composante mentale (MCS : Mental Component Summary Score).

Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. Pour ces huit domaines une variation de 5 points est considérée comme significative pour la population étudiée. Pour les 8 domaines, une variation de 10 points est considérée comme cliniquement significative pour le patient.

⁸ **Réponse ASAS 5/6** : Amélioration de 20 % dans 5 des 6 domaines suivants : les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation), plus la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). A la différence des scores ASAS 20, 50 ou 70 basés uniquement sur le ressenti du patient, et donc strictement subjectifs, le score ASAS 5/6 comporte deux critères objectifs (BASMI et CRP).

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) : évalue la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus – mur, flexion latérale du rachis, flexion lombaire, et distance inter malléolaire. Chaque critère est évalué de 0 à 2. Le score correspond à la somme du score obtenu pour chacune des cinq mesures. Le BASMI varie de 0 à 10.

⁹ **HAQ (Health Assessment Questionnaire)** : outil mesurant l'incapacité fonctionnelle.

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de la maladie sur les capacités des patients à effectuer les activités de la vie quotidienne.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire). Un score global est obtenu en faisant la somme des scores des différents domaines, divisée par le nombre de domaine. Ainsi un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité.

¹⁰ **SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)** : échelle de score validée basée sur l'utilisation de l'IRM pour scorer le degré d'inflammation et de dommage structural à la fois au niveau du rachis (zones thoracique, cervicale et lombaire) et au niveau des articulations sacro-iliaques. Le score SPARCC-IRM pour les sacro-iliaques a une échelle variant de 0 à 72 et le score SPARCC IRM pour le rachis de 0 à 108. Pour les Spa axiales non radiographiques, une IRM est considérée positive lorsque le score SPARCC IRM est ≥ 2 pour à la fois les articulations sacro-iliaques et le rachis

Résultats :

Un total de 192 patients a été inclus dont 7 ont été exclus de l'analyse en raison du non respect du protocole par le site les ayant sélectionné, soit un total de 185 patients analysés (91 dans le groupe adalimumab et 94 dans le groupe placebo).

Caractéristiques des patients :

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion entre les deux groupes.

Les patients étaient âgés de 38 ans en moyenne, principalement des femmes (54,6 %). L'ancienneté du diagnostic était de 2,87 ans en moyenne (de 0 à 3 ans pour 70 % des patients, de plus de 3 ans à 10 ans pour 22 % et de plus de 10 ans pour 8 %).

L'ancienneté des symptômes de spondyloarthrite axiale était de 10,1 an en moyenne (de 0 à 3 ans pour 23 % des patients, de plus de 3 ans à 10 ans pour 35 % et de plus de 10 ans pour 42 %).

Près de la moitié des patients dans chaque groupe avait une sacro ilite à l'IRM (50,5 % dans le groupe adalimumab et 45,7 % dans le groupe placebo). La majorité des patients étaient HLA B27 positif (75,1 %). Parmi les patients ayant une sacro ilite à l'IRM, 56 % (n=50) étaient également porteur de l'antigène HLA B 27.

La majorité des patients n'avait pas d'antécédents d'uvéite ou de maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

Des taux de CRP élevés étaient présents chez 39,6 % des patients du groupe adalimumab et 38,3 % de ceux du groupe placebo.

La quasi totalité des patients avait été traitée antérieurement par AINS (97,8 %), 22,7 % par corticoïdes systémiques et 34,6 % par traitements de fond (DMARD) principalement sulfasalazine (29,2 %) et méthotrexate (10,8 %).

Les patients avaient une maladie sévère avec un score BASDAI moyen de $6,47 \pm 1,52$. Les autres caractéristiques de l'activité de la maladie figurent dans le tableau ci-après (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de l'activité de la maladie à l'inclusion

Evaluation de l'activité de la maladie	Adalimumab N=91	Placebo N=94	Tous patients N=185
BASDAI (0-10 cm, EVA) Moyenne $\pm$ écart type	6,40 $\pm$ 1,483	6,53 $\pm$ 1,553	6,47 $\pm$ 1,516
ASDAS (0-10) Moyenne $\pm$ écart type	3,22 $\pm$ 0,796	3,36 $\pm$ 0,779	3,29 $\pm$ 0,788
Évaluation globale par le patient de l'activité de sa maladie (0-100 mm, EVA)	67,57 $\pm$ 18,240	67,77 $\pm$ 18,552	67,67 $\pm$ 18,350
Rachialgie totale (0-100 mm, EVA) Moyenne $\pm$ écart type	69,14 $\pm$ 18,035	69,72 $\pm$ 17,330	69,44 $\pm$ 17,635
BASFI ¹¹ (0-100 mm, EVA)	45,36 $\pm$ 19,406	48,50 $\pm$ 23,179	46,97 $\pm$ 21,416
Inflammation (0-10 cm, EVA)*	6,45 $\pm$ 1,953	6,71 $\pm$ 2,086	6,58 $\pm$ 2,020
CRP augmentée, n (%)	29 (31,9)	37 (39,4)	66 (35,7)
CRP en mg/L Moyenne $\pm$ écart type	6,8 $\pm$ 11,81	7,6 $\pm$ 10,17	7,2 $\pm$ 10,98
Score IRM SPARCC sacro-iliaque (0-72) Moyenne $\pm$ écart type	5,11 $\pm$ 9,535	4,69 $\pm$ 9,918	4,90 $\pm$ 9,704
Score IRM SPARCC rachis (0-108) Moyenne $\pm$ écart type	4,05 $\pm$ 5,268	4,59 $\pm$ 6,273	4,32 $\pm$ 5,780

¹¹ **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)** : évalue le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100.

A l'inclusion, le score de qualité de vie SF36 moyen était de $33,49 \pm 8,026$ pour la composante physique et de $42,62 \pm 11,863$ pour la composante mentale, ces valeurs étant plus faibles que celles observées dans la population générale des Etats-Unis : $49,13 \pm 0,92$ pour la composante physique et $49,77 \pm 1,18$ pour la composante mentale.

La majorité des patients avaient un handicap fonctionnel modéré à sévère pour la réalisation des activités quotidiennes avec un score HAQ moyen de $0,99 \pm 0,550$ dans le groupe adalimumab et de $1,05 \pm 0,569$ dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal :

Dans la population d'analyse (ITT moins 7 patients exclus), l'adalimumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 à la semaine 12 : 36,3 % versus 14,9 %, soit une différence de 21,4 % ($p < 0,001$).

Dans une analyse de sensibilité, ce résultat a été confirmé sur la population ITT.

Critères de jugement secondaires :

Une différence statistiquement significative a également été observée sur l'ensemble des 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 12 (voir tableau 2).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires évalués à la 12^{ème} semaine

	Placebo		Adalimumab		
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	n ^a	Résultat	n ^a	Résultat	p
1. Réponse ASAS 20 (n ; [%])	94	29 (30,9)	91	47 (51,6)	0,004 ^b
2. Réponse BASDAI 50 (n ; [%])	94	14 (14,9)	91	32 (35,2)	0,001 ^b
3. SF 36 – composante physique (variation moyenne depuis l'inclusion $\pm$ écart type)	93	$2,0 \pm 7,04$	91	$5,5 \pm 8,98$	0,001 ^d
4. ASAS rémission partielle (n ; [%])	94	5 (5,3)	91	15 (16,5)	0,014 ^b
5. Réponse ASAS item 5/6 (n ; [%])	94	6 (6,4)	91	28 (30,8)	$< 0,001^b$
6. Score HAQ S total (variation moyenne depuis l'inclusion $\pm$ écart type)	94	$-0,1 \pm 0,42$	91	$-0,3 \pm 0,49$	0,027 ^c
7. Dosage CRP (mg/L) (variation moyenne depuis l'inclusion $\pm$ écart type)	73	$-0,3 \pm 6,39$	70	$-4,7 \pm 12,32$	$< 0,001^c$
8. Variation moyenne du score SPARCC IRM pour les articulations sacro-iliaques (changement moyen depuis l'inclusion $\pm$ écart type)	84	$-0,6 \pm 6,19$	84	$-3,2 \pm 8,34$	0,003 ^d
9. Variation moyenne du score SPARCC IRM pour la colonne vertébrale (variation moyenne depuis l'inclusion $\pm$ écart type)	83	$-0,2 \pm 3,32$	85	$-1,8 \pm 4,51$	0,001 ^d

a/ Pour chaque critère d'évaluation, n = nombre de patients sans données manquantes

b/ Valeur du p pour les variables catégorielles (après imputation NRI selon laquelle les données manquantes sont considérées comme des « non réponses ») basée sur le test du chi 2 bilatéral (ou test de Fischer exact).

c/ Valeur du p pour les variables quantitatives (après imputation LOCF) basée sur le modèle ANCOVA ajusté sur la valeur initiale et avec le traitement comme facteur principal

LOCF : données manquantes remplacées par la dernière valeur observée

d/ Valeur du p pour les variables quantitatives (valeurs observées, sans imputation LOCF) basée sur le modèle ANCOVA ajusté sur la valeur initiale et avec le traitement comme facteur principal

Le score total BASDAI a varié par rapport à l'état initial de -2,0 cm dans le groupe adalimumab et de -1,1 cm dans le groupe placebo soit une différence de -0,9 cm ($p = 0,005$), à la limite du seuil de pertinence clinique (1 cm).

Analyse post-hoc dans la sous-population des patients correspondant à l'indication retenue par l'AMM, c'est-à-dire ceux ayant des signes objectifs d'inflammation (IRM sacro-iliaque et/ou rachidienne positive et/ou taux de CRP élevé). Cette sous-population représentait 76,7 % de l'effectif total de l'étude, soit 142 patients (69 dans le groupe adalimumab et 73 dans le groupe placebo).

Dans cette sous-population, la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo a été retrouvée pour l'ensemble des critères de jugement, notamment :

- réponse ASAS 40 : 40,6 % versus 13,7 %, soit une différence de 26,9 % ($p < 0,001$)
- réponse ASAS 20 : 59,4 % versus 31,5 %, soit une différence de 27,9 % ($p < 0,001$)
- réponse BASDAI 50 : 39,1 % versus 13,7 %, soit une différence de 25,4 % ($p < 0,001$)
- variation du score SF 36 – composante physique : 6,9 versus 2,3, soit une différence de 4,6 ($p < 0,001$)
- Variation du score HAQ S total : -0,3 versus -0,1 ($p = 0,007$)

Les résultats de la phase ouverte (144 semaines) ne sont pas encore disponibles.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues de l'étude clinique « ABILITY-1 »

Un total de 190 patients a reçu au moins une dose d'adalimumab. La durée d'exposition médiane a été de 252,5 jours, soit un total de 131,1 patient-année.

Pendant la période en double aveugle, l'exposition des patients à l'adalimumab a été de 21,5 patient/années.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement a été plus important dans le groupe adalimumab (32,6 %) que dans le groupe placebo (21,6 %).

Le pourcentage de patients ayant un événement indésirable sévère a été similaire entre les groupes (3,2 % avec l'adalimumab et 3,1 % avec le placebo).

Les événements indésirables observés dans les deux groupes ont été principalement des infections. Leur incidence a été plus importante dans le groupe placebo (171,2 événements pour 100 patient-années) par rapport au groupe adalimumab (153,5 événements pour 100 patient-années).

Aucun cas d'infection sévère, d'infection opportuniste, de tuberculose, de tumeurs, de lymphome, de cancer de la peau non mélanomateux, de maladie démyélinisante, d'événement indésirable fatal ou de décès n'a été rapporté sur cette période en double aveugle.

Pendant la phase en double aveugle et la phase ouverte (non terminée), les résultats disponibles correspondent à une exposition à l'adalimumab de 131,1 patient/année.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement a été de 40 %, sévère dans 2,1 % des cas.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été des infections (45 %) principalement : nasopharyngite, sinusite, bronchite et infections respiratoires hautes observés chez au moins 3 % des patients

Il a été rapporté 1 cas de tuberculose.

Deux décès ont été rapportés dont un en lien avec un événement indésirable.

Données issues du RCP

Aucune spécificité n'a été relevée en ce qui concerne la tolérance de l'adalimumab chez les patients ayant une spondyloarthrite axiale sévère.

Dans l'ensemble des indications, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec HUMIRA. Les antagonistes du TNF, tels qu'HUMIRA affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'HUMIRA.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

Le RCP insiste sur les mises en garde et précautions d'emploi à prendre dans le cadre d'un traitement par HUMIRA (voir RCP).

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée) ont été comparées à celles du placebo pendant 12 semaines dans une étude randomisée en double aveugle chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale active ne répondant pas à la définition d'une spondylarthrite ankylosante selon les critères de New York modifiés, en échec ou intolérants à au moins un AINS ou ayant une contre-indication aux AINS. Après cette période en double aveugle, les patients ont été inclus dans une phase ouverte de 144 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par adalimumab (étude en cours).

Sur les 192 patients inclus dans l'étude, 7 ont été exclus de l'analyse (non respect du protocole par le site les ayant sélectionnés).

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (36,3 % vs 14,9 %, soit une différence de 21,4 % ; $p < 0,001$).

L'adalimumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés avec un pourcentage de répondeurs ASAS 20 de 51,6 % dans le groupe adalimumab versus 30,9 % dans le groupe placebo (soit une différence de 20,7 %), mais les différences constatées à 12 semaines entre les groupes de traitement sont à la limite de la pertinence clinique (différence de -0,9 cm du score BASDAI par rapport au placebo inférieure à la différence minimale cliniquement importante de 1 cm pour le score BASDAI¹² ; différence de 3,5 points de la composante physique du score SF-36 légèrement supérieure à la différence minimale cliniquement importante de 3,3 à 5,3 points pour la composante physique du SF-36^{13,14} et

¹² Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.

¹³ Angst F, Aeschlimann A, Stucki G: Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis & Rheumatism* 2001, 4:384-391.

¹⁴ Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 7:1478-87.

différence de -0,2 du score HAQ S par rapport au placebo légèrement supérieure à la différence minimale cliniquement importante de -0,136 pour le score HAQ S¹⁵).

Dans une analyse post-hoc sur le sous-groupe des patients ayant des signes d'inflammation objectivés par une IRM sacro-illiaque et/ou rachidienne positive et/ou un taux de CRP élevé (population retenue par l'AMM, représentant 76,7 % de l'effectif total de l'étude), la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo a été retrouvée pour l'ensemble des critères de jugement, notamment :

- réponse ASAS 40 : 40,6 % versus 13,7 %, soit une différence de 26,9 % ($p < 0,001$)
- réponse ASAS 20 : 59,4 % versus 31,5 %, soit une différence de 27,9 % ($p < 0,001$)
- réponse BASDAI 50 : 39,1 % versus 13,7 %, soit une différence de 25,4 % ($p < 0,001$)
- variation du score SF 36 – composante physique : 6,9 versus 2,3, soit une différence de 4,6 ($p < 0,001$)
- Variation du score HAQ S total : -0,3 versus -0,1 ($p = 0,007$)

Les événements indésirables liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (32,6 % vs 21,6 %). Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections (nasopharyngite, sinusite, bronchite et infections respiratoires hautes). Un cas de tuberculose et un décès en lien avec un effet indésirable ont été rapportés avec l'adalimumab pendant la phase de traitement en ouvert.

Par ailleurs, aucun cas de tumeurs, de lymphome, de cancer de la peau non mélanomateux, de maladie démyélinisante n'a été rapporté.

Le profil de tolérance de l'adalimumab dans l'extension d'indication apparaît conforme à celui connu dans les autres indications.

La transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée en raison de la durée limitée de l'étude randomisée réalisée (12 semaines). Les résultats définitifs de la phase ouverte de 144 semaines toujours en cours seront disponibles début 2014.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'adalimumab est un traitement de seconde intention qui peut être prescrit chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP après réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication aux AINS.

¹⁵ Wheaton L, Pope J. The minimally important difference for patient-reported outcomes in spondyloarthropathies including pain, fatigue, sleep, and Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 2010 Apr;37(4):816-22.

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

010.1 Service Médical Rendu

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

▮ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

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

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

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

▮ Intérêt de santé publique :

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

En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scolioses graves) représentaient la sixième cause de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD¹⁶ au total.

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

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

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

¹⁶ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

différence minimale cliniquement importante de 3,3 à 5,3 points pour la composante physique du SF-36 et différence de -0,2 du score HAQ par rapport au placebo légèrement supérieure à la différence minimale cliniquement importante de -0,136 pour le score HAQ S).

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

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

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'extension d'indication d'HUMIRA dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ne modifie pas l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.

010.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA dans son extension d'indication est définie par les patients atteints de spondyloarthrite axiale (SpA) sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante (SA), mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Selon l'étude épidémiologique réalisée par la Société française de rhumatologie¹⁷, la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) a été estimée à 0,4 %. Sur la base d'une population française adulte de plus de 18 ans de 50,9 millions (INSEE 2012), il y aurait environ 203 500 personnes atteintes de spondyloarthrite en France.

¹⁷ Saraux A et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France : 2001. Ann Rheum Dis 2005;64:1431-1435

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % soit environ 96.700 personnes atteintes de rhumatismes psoriasiques en France. En faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale (SA et SpA sans signes radiographiques) à 106.800 patients.

Les données issues de l'étude Rudwaleit¹⁸ (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, de l'étude épidémiologique SPEED¹⁹ (réalisée par le laboratoire, abstract) et de l'étude française DECLIC²⁰ (abstract), toutes deux ayant utilisé les critères ASAS 2009, montrent que parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA sans signes radiographiques et 40 % des SA. La population des patients atteints de SpA sans signes radiographiques peut donc être estimée à 64.000 patients (42.700 patients pour les SA).

Selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels tant dans la SpA sans signes radiographiques que dans la SA, soit environ 9600 patients atteints de SpA sans signes radiographiques et 6 400 patients atteints de SA.

Par ailleurs, dans l'étude ABILITY-1 ayant évalué l'efficacité d'HUMIRA dans son extension d'indication, 77% des patients avec SpA sans signes radiographiques sévère et active malgré un traitement par AINS avaient des signes objectifs d'inflammation (IRM et/ou CRP élevée).

Par conséquent, la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques, sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à environ 7300 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

La souhaite réévaluer, dans un délai de 18 mois, l'intérêt d'HUMIRA dans son extension d'indication à la lumière des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1 (résultats prévus début 2014).

¹⁸ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68(6):777-83.

¹⁹ Reveille, J.D., J.P. Witter, and M.H. Weisman, The prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012.

²⁰ Dougados et al. EULAR 2012 Performances of spondyloarthritis sets of criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: the DECLIC study. AB0896