



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 novembre 2005

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

Laboratoire ABBOTT

adalimumab

Liste I

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

Date de l'AMM : 08 septembre 2003

Date des rectificatifs d' AMM : 1^{er} août 2005 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les nouvelles indications (rhumatisme psoriasique et polyarthrite rhumatoïde chez les patients naïfs de méthotrexate)

Médicament d'exception

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adalimumab

1.2. Originalité

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain (IGg1) spécifique du TNF- α (facteur de nécrose tumorale alpha).

1.3. Indications

Polyarthrite rhumatoïde

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de 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.

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.

1.4. Posologie

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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 du RCP).

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.

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.

Rhumatisme psoriasique

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

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

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il s'agit des médicaments immunosuppresseurs sélectifs indiqués, chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Anti-TNFα :

ENBREL (étanercept)
REMICADE (infliximab).

Antagoniste du récepteur de l'interleukine :

KINERET (anakinra)

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : spécialités à base de méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de fond : les spécialités à base de ciclosporine.

Rhumatisme psoriasique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

ENBREL 25 mg

Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements de fond du rhumatisme psoriasique : méthotrexate et léflunomide.

En pratique, d'autres traitements de fond ne disposant pas d'une A.M.M dans cette indication sont utilisés en particulier la sulfasalazine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

Etude PREMIER (DE013)

Etude à 2 ans, contrôlée, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association HUMIRA + méthotrexate versus méthotrexate seul et HUMIRA seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois) chez 799 patients naïfs de méthotrexate.

Critères d'inclusion

Les patients inclus avaient une polyarthrite rhumatoïde active définie par au moins 8 articulations douloureuses sur 66 évaluées et au moins 10 articulations gonflées sur 68 évaluées.

Ils devaient être naïfs de méthotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine, aziathioprine, ne pas avoir été précédemment traités par plus de 2 autres traitements de fond, être atteints de polyarthrite de moins de 3 ans et présenter au moins une érosion articulaire ou un facteur rhumatoïde positif.

Caractéristiques des patients

Traitement	N	Age (Années)	Durée PR (année)	% traitement de fond	% corticostéroïdes	Nombre d'articulations gonflées (0-66)	Nombre d'articulations douloureuses (0-66)
Humira® + méthotrexate	268	52	0,7	33	36	23	33
Humira®	274	52	0,7	33	37	24	34
méthotrexate	257	52	0,8	32	35	24	34

MTX = méthotrexate

L'activité globale de la maladie mesurée par le DAS 28¹ était de 6,3 ce qui correspond à une activité sévère.

Les patients ont été répartis en 3 groupes et ont reçu soit :

- HUMIRA 40 mg toutes les 2 semaines + placebo une fois par semaine
- HUMIRA 40 mg toutes les 2 semaines + méthotrexate une fois par semaine
- Méthotrexate 20 mg une fois par semaine

La posologie moyenne de méthotrexate a été de 16,9 mg dans le groupe méthotrexate seul et de 16,3 mg dans le groupe recevant l'association HUMIRA + Méthotrexate.

¹ Le score DAS28 se calcule sur 28 articulations, il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites et l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. La maladie est très active si le score est supérieur à 5,1 et inactive si le score est inférieur à 2,6.

Critères principaux

- Taux de réponse ACR² 50 à la semaine 52.
- Inhibition de la progression des lésions radiologiques à la semaine 52 (score de Sharp Total³)

Critères secondaires

- Taux de réponse ACR 50 à la semaine 104
- Variation du score de Sharp Total à la semaine 104
- Proportion de patients en rémission clinique, DAS 28 < 2,6 à la semaine 52
- Taux de réponse ACR 20 et ACR 70
- SF-36 à la semaine 52...

Résultats :

- Réponse ACR

Réponse	MTX (n=257)	HUMIRA (n=274)	HUMIRA + MTX (n=268)
ACR 20			
Semaine 52	161 (62,6%)	149 (54,4%)	195 (72,8%)
Semaine 104	144 (56%)	135 (49,3%)	186 (69,4%)
ACR 50			
Semaine 52	118 (45,9%)	113 (41,2%)	165 (61,6%)
Semaine 104	110 (42,8%)	101 (36,9%)	158 (59%)
ACR 70			
Semaine 52	70 (27,2%)	71 (25,9%)	122 (45,5%)
Semaine 104	73 (28,4%)	77 (28,1%)	125 (46,6%)

MTX = méthotrexate

A 52 semaines, le taux de réponse ACR a été significativement plus important avec l'association HUMIRA + méthotrexate qu'avec les deux produits en monothérapie, $p < 0,001$. Les réponses ont été maintenues à la semaine 104.

Cependant, on peut noter que le taux de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 52 et 104 semaines, a été plus important dans le groupe méthotrexate seul que dans le groupe HUMIRA seul. Il a été mis en évidence une différence significative en faveur du méthotrexate versus HUMIRA sur le taux de réponse ACR 20 à 52 semaines.

² ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

³ score radiologique d'évaluation des lésions articulaires. Une augmentation de une unité du SST signe l'apparition d'une érosion osseuse au niveau d'une articulation. Une augmentation de 7 points reflète la destruction quasi globale d'une articulation.

- Score de Sharp total

	MTX (n=257)	HUMIRA (n=274)	HUMIRA + MTX (n=268)
Score Sharp Total Valeur de base	21,9	18,8	18,1
Progression du Score Sharp Total à 52 semaines	5,7 (4,2 -7,3)	3 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)

MTX = méthotrexate

A 52 semaines, le taux de progression radiologique évalué par la variation du Score Sharp Total a été significativement inférieur :

- dans le groupe HUMIRA + méthotrexate par rapport au méthotrexate seul, $p < 0,001$.
- dans le groupe HUMIRA + méthotrexate par rapport au HUMIRA seul, $p = 0,002$.
- dans le groupe HUMIRA par rapport au méthotrexate seul, $p < 0,001$.

L'amélioration du score de Sharp total a été maintenue à 104 semaines.

- Rémission clinique

A 52 semaines, 42,9% des patients sous HUMIRA+méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 < 2,6) versus 20,6% des patients sous méthotrexate seul et 23,4% des patients sous HUMIRA seul.

- Tolérance

L'incidence globale des effets indésirables a été similaire dans les 3 groupes : méthotrexate (95,3%), HUMIRA (95,6%), HUMIRA + méthotrexate (97,8%).

La proportion des arrêts de traitement liés à un effet indésirable a été similaire dans les 3 groupes : méthotrexate (11,3%), HUMIRA (13,9 %), HUMIRA + méthotrexate (12,7%).

L'incidence globale des infections a été statistiquement plus importante dans le groupe HUMIRA + méthotrexate (77,2%) que sous méthotrexate (68,1%) et HUMIRA (67,5%). Les infections les plus fréquentes ont été : infections respiratoires hautes, pharyngites, sinusites, herpès, infections urinaires, bronchites et symptômes grippaux.

Un cas de tuberculose a été rapporté dans le groupe HUMIRA+ méthotrexate.

Six décès ont été observés durant la période de 2 ans (0,7%) : 4 dans le groupe HUMIRA seul, 1 dans le groupe méthotrexate seul et 1 dans le groupe HUMIRA + méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

Etude ADEPT - M02-518

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d' HUMIRA seul ou en association au méthotrexate, chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modéré à sévère et une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Critères d'inclusion

- Rhumatisme psoriasique caractérisé par un nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et un nombre d'articulations sensibles ou douloureuses ≥ 3
- Présence ou antécédent documenté de plaques de psoriasis actives

Les patients étaient stratifiés à l'inclusion selon l'utilisation de méthotrexate et le niveau d'extension du psoriasis ($>$ ou $<$ à 3% de la surface corporelle) et pouvaient continuer leur traitement pendant la durée de l'étude.

Caractéristiques initiales

Traitement	Nombre de patients	Age (années)	% de patients ayant eu recours au méthotrexate au début de l'étude	Nombre de traitements de fonds antérieurs (moyenne \pm écart type)	Durée rhumatisme psoriasique (années)
HUMIRA	151	48,6 \pm 12,5	51%	1,5 \pm 1,2	9,8 \pm 8,2 (0-40)
Placebo	162	49,2 \pm 11,1	50%	1,5 \pm 1,2	9,2 \pm 8,6 (0-53)

Traitement	Durée psoriasis (années)	Nombre d'articulations gonflées	Nombre d'articulations douloureuses	HAQ	FR*
HUMIRA	17,2 \pm 12,0 (0,6-56)	14,3 \pm 12,2 (0-60)	23,9 \pm 17,3 (2-74)	1,0 \pm 0,6 (0-2,5)	89%
Placebo	17,1 \pm 12,6 (0,2-58)	14,3 \pm 11,1 (0-64)	25,8 \pm 18,0 (3-75)	1,0 \pm 0,7 (0-2,6)	90%

FR : facteur rhumatoïde

Les patients ont reçu pendant 24 semaines soit HUMIRA 40 mg toutes les 2 semaines administré en sous cutané (n=151) soit un placebo (n=162)

Entre les semaines 12 et 24, les patients non répondeurs étaient autorisés à recevoir un traitement de secours (traitement de fond ou corticoïde).

Ainsi, au cours de cette étude, 85 patients du groupe placebo (52,5%) et 76 (50,3%) du groupe HUMIRA ont été traités par le méthotrexate

La posologie moyenne de méthotrexate a été de 16,9 mg dans le groupe placebo et de 17,3 mg dans le groupe HUMIRA.

Critères principaux d'efficacité:

- Taux de réponse ACR 20 à la semaine 12
- Ralentissement de la progression radiologique évalué par le score total de Sharp modifié (SSTm)⁴ à la semaine 24

Critères secondaires

- PsARC⁵
- ACR 50/70
- PASI⁶ 50/75/90
- HAQ⁷
- SF-36
- FACIT⁸ ...

Résultats sur les critères principaux

Taux de réponse ACR 20 à la semaine 12

Réponse	placebo (n=162)	HUMIRA (n=151)
MTX / 3% SC	11%	59%
MTX / < 3% SC	9%	52%
Pas de MTX / 3% SC	14%	61%
Pas de MTX / < 3% SC	23%	61%
Taux global de réponse	14%	58%
Différence	0,44 (0,33 ;0,54), p<0,001	

SC : surface corporelle (étendue du psoriasis)

HUMIRA a été plus efficace que le placebo sur le critère clinique ACR 20 à la semaine 12.

⁴ Score de Sharp modifié prend en compte les lésions de l'avant-pied ainsi que les luxations et subluxations. Score allant de 0 à 448 : score d'érosions (0 -280) + score de pincements (0-168)

⁵ Le PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) mesure l'amélioration ou l'aggravation de la maladie et qui est basé sur 4 paramètres (évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin, somme des scores de douleur de 78 articulations et somme des scores de gonflement de 76 articulations)

⁶ le PASI (Psoriasis Area Severity Index) se compose de la mesure de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 50 montre une diminution d'au moins 50% du score PASI initial.

⁷ health quality assessment, une diminution de 0,22 est considérée comme la variation minimale cliniquement significative

⁸ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. Ce score varie de 0 à 52, et plus le score est haut, moins la fatigue est importante. La variation minimale cliniquement significative du score FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) n'a pas été spécifiquement définie pour le rhumatisme psoriasique.

Score Total de Sharp modifié (SSTm)

	placebo (n=162)	HUMIRA (n=151)	p
SSTm initial	19	22,6	
Variation moyenne du SSTm à la semaine 24	1,6 ±7,5	1 ±8,62	<0,001

La progression de l'atteinte radiologique évaluée par le score total de Sharp modifié a été statistiquement inférieure sous HUMIRA par rapport au placebo. Toutefois la différence observée est faible (1 versus 1,6) et ne permet pas d'attribuer à HUMIRA un effet structural, d'autant que le score n'est pas validé et que des précisions manquent sur son mode de lecture, la variabilité des lectures et son analyse.

Résultats sur les critères secondaires

HUMIRA s'est montré supérieur au placebo sur l'ensemble des critères secondaires évalués.

PsARc

Après 12 semaines de traitement, la réponse au critère PsARc a été significativement supérieure dans le groupe HUMIRA (62%) par rapport au groupe placebo (26%), $p < 0,001$. Cette réponse s'est maintenue à la 24^{ème} semaine.

PASI 50

La réponse à l'index de PASI 50 a été de 72% dans le groupe HUMIRA versus 15% dans le groupe placebo à la semaine 12 ($p < 0,001$). A la semaine 24, le taux de réponse a été de 75% dans le groupe HUMIRA versus 12% dans le groupe placebo.

PASI 75

La réponse à l'index de PASI 75 a été de 49% dans le groupe HUMIRA versus 4% dans le groupe placebo à la semaine 12 ($p < 0,001$). A la semaine 24, le taux de réponse a été de 59% dans le groupe HUMIRA versus 1% dans le groupe placebo.

PASI 90

La réponse à l'index de PASI 90 a été de 30% dans le groupe HUMIRA versus 0% dans le groupe placebo à la semaine 12 ($p < 0,001$). A la semaine 24, le taux de réponse a été de 42% dans le groupe HUMIRA versus 0% groupe placebo.

HAQ

A la semaine 12 et à la semaine 24, l'indice fonctionnel HAQ a été réduit de 0,4 unité dans le groupe HUMIRA versus 0,1 unité dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Tolérance

L'incidence globale des effets indésirables a été similaire dans les 2 groupes : HUMIRA (80,8 %) versus placebo (80,2%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : rhinopharyngites, douleurs au point d'injection et hypertension artérielle.

Conclusion

Cette étude a démontré la supériorité clinique d'HUMIRA sur le placebo chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modéré à sévère et une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Etude M02-570

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA seul ou en association aux traitements de fond (excepté la ciclosporine ou le tacrolimus) chez 100 patients ayant un rhumatisme psoriasique modéré à sévère avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond traditionnels.

Critères d'inclusion : identiques à ceux de l'étude M02-518

Caractéristiques initiales

Traitement	Nombre de patients	Age (années)	Traitement par méthotrexate au début de l'étude	Traitement de fond traditionnel au début de l'étude	Nombre de traitements de fond antérieurs	Durée rhumatisme psoriasique (années)
Humira®	51	50,4 ± 11,0	47,1	68,6	1,7 ± 0,9	7,5 ± 6,7
Placebo	49	47,7 ± 11,3	46,9	67,3	2,1 ± 1,3	7,2 ± 6,9

Traitement	Durée psoriasis (années)	Articulations gonflées (nombre)	Articulations douloureuses (nombre)	HAQ
Humira®	18,0 ± 13,2	24 ± 17	25,3 ± 18,3	0,9 ± 0,5
Placebo	13,8 ± 10,7	26 ± 18	29,3 ± 18,13	1,0 ± 0,7

Les patients ont reçu pendant 12 semaines soit HUMIRA 40 mg toutes les 2 semaines administré en sous cutané (n=51) soit un placebo (n=49)

Critère principal :

Réponse à l'ACR 20 à la semaine 12

Critères secondaires : identiques à ceux de l'étude M02-518

Résultats

Taux de réponse ACR 20

Réponse	placebo (n=49)	HUMIRA (n=51)
Traitement de fond à l'inclusion	18%	40%
Pas de traitement de fond à l'inclusion	13%	38%
Taux global de réponse	16%	39%
différence	0,23 (0,05;0,41) ; p = 0,01	

HUMIRA a été plus efficace que le placebo sur le taux de réponse ACR 20 à la semaine 12.

Note : la posologie moyenne de méthotrexate a été de 16,4 mg dans le groupe placebo et de 17,3 mg dans le groupe HUMIRA.

PsARC

La réponse au critère PsARC a été de 51% dans le groupe HUMIRA versus 24% dans le groupe placebo à la semaine 12 ($p < 0,001$).

HAQ

La réduction de l'index HAQ a été de 0,3 unité dans le groupe HUMIRA versus 0,1 unité dans le groupe placebo à la semaine 12 ($p < 0,024$).

Conclusion

Cette étude a démontré la supériorité d'HUMIRA par rapport au placebo chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modéré à sévère et une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond traditionnels.

Tolérance

L'incidence des effets indésirables observés sous HUMIRA a été inférieure à celle sous placebo (52,9% versus 79,6%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections respiratoires hautes et les douleurs au point d'injection.

Etude de suivi M02-537 (en cours)

Les patients des études M02-518 et M02-570 ont été suivis en ouvert. Les critères principaux suivants ont été étudiés :

Taux de réponse ACR

	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 36	Semaine 48
Effectif	332	224	125	40
ACR 20	54,2	62,9	66,4	62,5
ACR 50	31	41,1	48	42,5
ACR 70	16,6	22,3	36	30

HAQ

	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 36	Semaine 48
Effectif	347	231	126	40
Amélioration moyenne de l'indice fonctionnel HAQ par rapport à la valeur initiale	-0,3±0,43	-0,4±0,47	-0,4±0,49	-0,4±0,53

SF-36

	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 36	Semaine 48
Effectif	335	222	101	30
Variation moyenne de l'activité physique par rapport à la valeur initiale	7,4±9,41	-8±9,58	9,5±10,65	12±9,87

Ces résultats préliminaires ne permettent pas de conclure.

Tolérance

74,2% des patients traités ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : infections respiratoires hautes, rhinopharyngites, sinusites et douleurs au point d'injection.

3.2. Conclusion

3.2.1. polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'HUMIRA en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients naïfs de méthotrexate a été démontrée dans l'étude PREMIER.

Cette étude a mis en évidence la supériorité, en termes d'efficacité, de l'association HUMIRA+ méthotrexate par rapport au méthotrexate seul et à HUMIRA seul aussi bien sur les critères cliniques (ACR 20, 50 et 70) que radiologiques (score de Sharp total). En effet, à la semaine 52, le taux de réponse ACR 50 dans le groupe HUMIRA + méthotrexate (61,6 %) a été significativement supérieur à celui du groupe HUMIRA seul (41,2%) et à celui du groupe méthotrexate seul (45,9 %), $p < 0,001$. Les réponses ont été maintenues à la semaine 104.

A la semaine 52, l'association HUMIRA + méthotrexate s'est également montrée supérieure au méthotrexate seul ainsi qu'à HUMIRA seul sur le score de Sharp total. Le taux de progression radiologique a été de 1,3 (0,5-2,1) sous HUMIRA + méthotrexate versus 3 (1,7-4,3) sous HUMIRA et 5,7 (4,2-7,3) sous méthotrexate. L'amélioration du score de Sharp total a été maintenue à 104 semaines.

Cependant, les taux de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ont été plus importants sous méthotrexate seul que sous HUMIRA seul. Une différence significative entre les deux traitements en faveur du méthotrexate versus HUMIRA a été mise en évidence sur le taux de réponse ACR 20 à la semaine 52.

L'association HUMIRA + méthotrexate a été bien tolérée dans cette étude.

3.2.1. rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance d'HUMIRA dans le traitement du rhumatisme psoriasique ont été évaluées dans deux études cliniques versus placebo.

Les résultats de ces deux études sont en faveur de l'efficacité d'HUMIRA sur les formes périphériques de rhumatisme psoriasique avec un score ACR 20 à 12 semaines atteint par 58% des patients sous HUMIRA versus 14% sous placebo

(étude 518) et par 39% des patients sous HUMIRA versus 26% sous placebo (étude 570).

La commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe versus d' autres anti-TNF. Par ailleurs, on ne dispose pas de comparaison au méthotrexate. dans l'indication rhumatisme psoriasique

La commission de la transparence souligne la présence d'une comparaison indirecte d'HUMIRA versus ENBREL (étanercept) dans l'indication rhumatisme psoriasique .

Cette comparaison indirecte prend en compte les résultats de l'étude ADEPT évaluant HUMIRA versus placebo et les résultats d'une étude de phase III évaluant l'étanercept (25 mg en SC deux fois par semaine) versus placebo.

Cependant, étant donné que :

- les données moyennes sont présentées sans intervalle de confiance,
- les résultats d'efficacité sur la composante cutanée sont obtenus après élimination de certains patients,
- la méthodologie statistique n'est pas appropriée,
- les résultats exprimés en pourcentages sont présentés sans intervalle de confiance.

cette comparaison indirecte n'est pas retenue par la Commission de la Transparence.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Intérêt de santé publique attendu :

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

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

Par rapport aux autres anti-TNF disponibles il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, compte tenu d'un développement concomitant, HUMIRA partage l'impact faible sur la morbidité et la qualité de vie attendu avec les autres anti-TNF.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'adalimumab est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante

Intérêt de santé publique attendu :

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

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

Par rapport aux autres anti-TNF disponibles il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Toutefois, compte tenu d'un développement concomitant, HUMIRA partage l'impact faible sur la morbidité et qualité de vie attendu avec les autres anti-TNF.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'adalimumab est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde

En association au méthotrexate, HUMIRA partage l'amélioration du service médical rendu 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 méthotrexate seul chez les patients naïfs de méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un traitement de fond (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate.

Les anti-TNF, dont HUMIRA, peuvent être employés en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

En association au méthotrexate, HUMIRA peut être employé chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Cependant, il n'y a pas de preuve de supériorité d'HUMIRA en monothérapie par rapport au méthotrexate chez les patients naïfs de méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace est le méthotrexate. Cependant, il n'est pas constamment efficace. En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF.

HUMIRA est donc un traitement qui peut être employé après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

4.4. Population cible

Polyarthrite rhumatoïde

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients. Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.

Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement.

La population cible d'HUMIRA dans cette indication serait comprise entre 10 000 et 26 000 patients.

Rhumatisme psoriasique

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95 [0,08-0,35] soit une estimation d'environ 88 000 personnes adultes (estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

-50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.

-15% à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 6 500 à 10 500 patients atteints de rhumatismes psoriasiques de forme périphérique, sévère et évolutive présenteraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%