

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

adalimumab

HUMIRA 20 mg/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/2 seringues préremplies + tampons d'alcool (CIP : 34009 301 261 6 5)

HUMIRA 40 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 2 seringues préremplies de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 424 8 9)

HUMIRA 40 mg/0,4 ml, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 2 stylos préremplis de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 426 8 7)

HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique

Boîte de 2 flacons de 0,8 ml (CIP : 34009 418 517 2 8)

HUMIRA 80 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie + tampon d'alcool 1 (CIP : 34009 301 164 9 4)

HUMIRA 80 mg/0,8 ml, solution injectable en stylo prérempli

B/1 stylo prérempli + 2 tampons d'alcool (CIP : 34009 301 165 0 0)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (anti-TNFα)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP Extension d'indication (pour les présentations dosées à 80 mg)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 08/09/2003 Dernier rectificatif : 23/04/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 65% ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Le laboratoire a informé la Commission de modifications de RCP concernant l'ensemble des spécialités de la gamme HUMIRA.

Par ailleurs, les présentations dosées à 80 mg ont fait l'objet d'une extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Des modifications de RCP sont intervenues le 23 avril 2018 et ont concerné les rubriques suivantes :

► 4.2 Posologie : pour **intégrer un schéma posologique alternatif à 80 mg/2 semaines en plus du schéma à 40 mg/semaine dans certaines indications** d'HUMIRA (polyarthrite rhumatoïde-PR, maladie de Crohn-MC, psoriasis-Pso, rectocolite hémorragique-RCH, hidrosadénite suppurée-HS).

Ce schéma repose sur une « modélisation et une simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique qui ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Pso, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC) ».

► 4.1 Indications thérapeutiques : **pour intégrer une extension d'indication dans la PR pour les présentations 80 mg seringue et stylo.**

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

04.1 Présentations dosées à 20 et 40 mg

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

04.2 Présentations dosées à 80 mg

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

4.2.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA 80 mg/0,8 ml, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie est important dans 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, en association au méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Le service médical rendu est insuffisant dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités HUMIRA 80 mg/0,8 ml, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication : la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate et un avis défavorable à l'inscription sur ces listes la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

4.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'HUMIRA déjà indiquées dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► Demande particulière inhérente à la prise en charge

Statut de médicament d'exception.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'adalimumab¹ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ cf. RCP

Annexe - Modifications substantielles du RCP d'HUMIRA

Rubrique	Avant	Après
Humira 20 mg, solution injectable en seringue préremplie		
4.2. Posologie	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 4). Humira est administré en injection sous-cutanée. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration : - < 40 kg : 20 mg toutes les semaines - ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines [...]	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 4). Humira est administré en injection sous-cutanée. [...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : • < 40 kg : 20 mg toutes les semaines • ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines [...] D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Adultes</u>	<u>Adultes</u> Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).
Humira 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique		
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg par semaine peut être envisagée.	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

		La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira pourrait être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1). Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administr ation	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> [...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration : - < 40 kg : 20 mg toutes les semaines - ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines [...]	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> [...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : • < 40 kg : 20 mg toutes les semaines • ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines [...] D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
5.2. Propriétés pharmacoci nétiques	<u>Absorption et distribution</u>	<u>Absorption et distribution</u> Relation exposition réponse dans la population pédiatrique Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ; une relation exposition réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd 50 (CE50) était de 3 µg/ml (IC à 95% : 1-6 µg/ml) Des relations expositions réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 µg/m (IC à 95% respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

5.2. Propriétés pharmacoci- nétiques	<u>Adultes</u>	<u>Adultes</u> Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).
Humira 40 mg/0,4 ml, solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie		
4.2. Posologie et mode d'administr- ation	<u>Polyarthrite rhumatoïde</u> 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. [...]	<u>Polyarthrite rhumatoïde</u> En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira 40 mg toutes les deux semaines , peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines . [...] D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administr- ation	<u>Psoriasis</u> Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu par Humira toutes les semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la fréquence d'administration . En cas de réponse suffisante obtenue après l'augmentation de la fréquence d'administration , la dose peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.	<u>Psoriasis</u> Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines , les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines . Les bénéfices et les risques d'un traitement continu de 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la posologie (voir rubrique 5.1). En cas de réponse suffisante obtenue avec 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines , la posologie peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administr- ation	<u>Hidrosadénite suppurée</u> Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine . Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit.	<u>Hidrosadénite suppurée</u> Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour) . Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une

		évaluation régulière (voir rubrique 5.1). D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Maladie de Crohn</u> 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. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	<u>Maladie de Crohn</u> S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour), peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Humira 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux 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. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Rectocolite hémorragique</u> Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 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) et de 80 mg à la semaine 2. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	<u>Rectocolite hémorragique</u> Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 2 injections de 80 mg par jour ou de 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Humira 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

4.2. Posologie et mode d'administration p.155	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] La posologie recommandée d'Humira est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg par semaine peut être envisagée.	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] La posologie recommandée d'Humira est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira pourrait être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1). Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> [...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration : - < 40 kg : 20 mg toutes les semaines - ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines [...]	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u> [...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : • < 40 kg : 20 mg toutes les semaines • ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines [...] D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption et distribution</u>	<u>Absorption et distribution</u> Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux

		semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).
Humira 80 mg/0,8 ml, solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie		
4.1. Indications thérapeutiques		<u>Polyarthrite rhumatoïde</u> 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.
4.2 Posologie et mode d'administration		<u>Polyarthrite rhumatoïde</u> 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). En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira 40 mg toutes les deux semaines, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

4.2. Posologie et mode d'administr ation	<u>Psoriasis</u> Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu par Humira toutes les semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la fréquence d'administration . En cas de réponse suffisante obtenue après l'augmentation de la fréquence d'administration , la dose peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.	<u>Psoriasis</u> Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines , les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines . Les bénéfices et les risques d'un traitement continu de 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la posologie (voir rubrique 5.1). En cas de réponse suffisante obtenue avec 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines , la posologie peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administr ation	<u>Hidrosadénite suppurée</u> Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine . Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit.	<u>Hidrosadénite suppurée</u> Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour) . Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir rubrique 5.1). D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administr ation	<u>Maladie de Crohn</u> 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. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	<u>Maladie de Crohn</u> S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour), peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Humira 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux 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.

		D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Rectocolite hémorragique</u> Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 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) et de 80 mg à la semaine 2. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.	<u>Rectocolite hémorragique</u> Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Humira 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg par semaine peut être envisagée.	<u>Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)</u> [...] Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira pourrait être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1). Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.
4.2.	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u>	<u>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</u>

Posologie et mode d'administration	[...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration : - < 40 kg : 20 mg toutes les semaines - ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. [...]	[...] Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : • < 40 kg : 20 mg toutes les semaines • ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. [...] D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.																																																																												
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>	<u>Efficacité et sécurité cliniques</u> <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> Humira a fait l'objet d'études chez plus de 3 000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité d'Humira ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois. La douleur au point d'injection d'Humira 40 mg/0,4 ml a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées avec comparateur actif, en simple aveugle, croisées en deux phases. Tableau 4 Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients) <table><tr><th rowspan="2">Réponse</th><th colspan="2">Etude I^{a**} sur la PR</th><th colspan="2">Etude II^{a**} sur la PR</th><th colspan="2">Etude III^{a**} sur la PR</th></tr><tr><th>Placebo/ MTX^c n=60</th><th>Humira^b/ MTX^c n=63</th><th>Placebo n=110</th><th>Humira^b n=113</th><th>Placebo/ MTX^c n=200</th><th>Humira^b/ MTX^c n=207</th></tr><tr><td>ACR 20</td><td>13,3 %</td><td>65,1 %</td><td>19,1 %</td><td>46,0 %</td><td>29,5 %</td><td>63,3 %</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>24,0 %</td><td>58,9 %</td></tr><tr><td>12 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ACR 50</td><td>6,7 %</td><td>52,4 %</td><td>8,2 %</td><td>22,1 %</td><td>9,5 %</td><td>39,1 %</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>9,5 %</td><td>41,5 %</td></tr><tr><td>12 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ACR 70</td><td>3,3 %</td><td>23,8 %</td><td>1,8 %</td><td>12,4 %</td><td>2,5 %</td><td>20,8 %</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>4,5 %</td><td>23,2 %</td></tr><tr><td>12 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> ^a Etude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines ^b 40 mg Humira administré toutes les deux semaines	Réponse	Etude I ^{a**} sur la PR		Etude II ^{a**} sur la PR		Etude III ^{a**} sur la PR		Placebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^b / MTX ^c n=207	ACR 20	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %	6 mois	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %	12 mois							ACR 50	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %	6 mois	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %	12 mois							ACR 70	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %	6 mois	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %	12 mois						
Réponse	Etude I ^{a**} sur la PR			Etude II ^{a**} sur la PR		Etude III ^{a**} sur la PR																																																																								
	Placebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^b / MTX ^c n=207																																																																								
ACR 20	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %																																																																								
6 mois	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %																																																																								
12 mois																																																																														
ACR 50	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %																																																																								
6 mois	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %																																																																								
12 mois																																																																														
ACR 70	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %																																																																								
6 mois	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %																																																																								
12 mois																																																																														

		^c MTX = méthotrexate **p < 0,01, Humira <i>versus</i> placebo L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un anti-rhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'Humira ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'Humira par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament anti-rhumatismal de fond n'était autorisé. L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans. L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'Humira soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une
--	--	--

		polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans. Les études VI et VII sur la PR ont chacune évalué 60 patients âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Les patients inclus étaient soit des patients en cours de traitement par Humira 40 mg/0,8 ml avec une estimation moyenne de leur douleur au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm) soit des patients naïfs de traitement biologique qui débutaient Humira 40 mg/0,8 ml. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose unique d'Humira 40 mg/0,8 ml ou d'Humira 40 mg/0,4 ml, suivie d'une injection unique du traitement opposé lors de l'administration suivante. Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24e ou la 26e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie. Le critère de jugement principal des études VI et VII dans la PR était la douleur au point d'injection survenant immédiatement après l'injection, mesurée par une EVA de 0 à 10 cm. <u>Réponse ACR</u> Le pourcentage de patients sous Humira qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 4 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfiées, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au
--	--	---

		placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras Humira 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70. Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par Humira en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels (p < 0,001). Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Humira ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement. Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 5). Tableau 5 Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients) <table><tr><th>Réponse</th><th>MTX n = 257</th><th>Humira N = 274</th><th>Humira/MTX n = 268</th><th>Valeur de p^a</th><th>Valeur de p^b</th><th>Valeur de p^c</th></tr><tr><td>ACR 20</td><td colspan="6"></td></tr><tr><td>Semaine 52</td><td>62,6 %</td><td>54,4 %</td><td>72,8 %</td><td>0,013</td><td>< 0,001</td><td>0,043</td></tr></table>	Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/MTX n = 268	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c	ACR 20							Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/MTX n = 268	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c																	
ACR 20																							
Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043																	

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		(p < 0,001) et à Humira en monothérapie (p < 0,001) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire (p = 0,447). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir Humira seul ou l'association Humira/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par Humira. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans. <u>Réponse radiographique</u> Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (voir tableau 6). Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. À 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. Tableau 6 Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR <table><tr><td></td><td>Placebo/MTX^a</td><td>Humira/MTX 40 mg toutes les 2 semaines</td><td>Placebo/MTX- Humira/MTX (intervalle de confiance à 95 %^b)</td><td>Valeur de p</td></tr></table>		Placebo/MTX ^a	Humira/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- Humira/MTX (intervalle de confiance à 95 % ^b)	Valeur de p
	Placebo/MTX ^a	Humira/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- Humira/MTX (intervalle de confiance à 95 % ^b)	Valeur de p			

		Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 ^c		
		Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001		
		Score de pincement articulaire (JSN ^d)	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002		
		^a méthotrexate ^b intervalle de confiance à 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et Humira ^c d'après les analyses de rang ^d JSN : Joint Space Narrowing Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 7). Tableau 7 Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR						
		MTX n = 257 (intervalle de confiance à 95 %)	Humira n = 274 (intervalle de confiance à 95 %)	Humira/ MTX n = 268 (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c	
		Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
		Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
		Score de pincement	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

		articulaire (JSN)						
		a. La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. b. La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney c. La valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base $\square$ 0,5) était significativement supérieur avec le traitement par l'association Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, $p < 0,001$) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, $p < 0,002$ et 44,5 %, $p < 0,001$). Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir Humira en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'association Humira/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %. <u>Qualité de vie et capacités fonctionnelles</u> La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les						

		doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT). Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période. Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante ($p < 0,001$) pour l'association Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement. <u>Douleur au point d'injection</u> Pour les études dans la PR croisées et regroupées VI et VII, une différence statistiquement significative concernant la douleur au point d'injection, immédiatement après l'administration, a été observée entre Humira 40 mg/0,8 ml et Humira 40 mg/0,4 ml (EVA moyenne de 3,7 cm versus 1,2 cm, échelle de 0 à 10 cm, $P < 0,001$), ce qui représente une réduction médiane de 84 % de la douleur au point d'injection.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Immunogénicité</u> La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.	<u>Immunogénicité</u> La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables. Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1 053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant

	[...]	pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate. [...]
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption et distribution</u>	<u>Absorption et distribution</u> Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption et distribution</u>	<u>Absorption et distribution</u> Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC).