

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**HUMIRA 40 mg (adalimumab), anti-TNF alpha****Progrès thérapeutique important dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante****L'essentiel**

- ▶ HUMIRA a désormais l'AMM 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 AINS.
- ▶ Les données d'efficacité et de tolérance sont limitées dans le temps. L'avis de la Commission de transparence est conditionné par les résultats à long terme de l'étude sur laquelle repose l'évaluation de l'adalimumab dans cette extension d'indication.
- ▶ C'est un traitement de seconde intention, après échec, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Indication préexistante

- HUMIRA était déjà indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement médicamenteux des spondyloarthrites axiales (comprenant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante) a pour objectif de réduire la douleur et la raideur rachidienne pour préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

Ce traitement repose essentiellement en première intention, lors des poussées, sur les AINS éventuellement associés aux antalgiques..

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

Les traitements de fond (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.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

HUMIRA est le premier médicament ayant une AMM dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante, en cas d'échec ou intolérance aux AINS.

C'est un traitement de seconde intention, après échec, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée) au placebo, pendant 12 semaines, chez 192 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. 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).

- A la 12^{ème} semaine de traitement, l'adalimumab a été supérieur au placebo sur :
 - le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 40 (critère de jugement principal) : 36,3 % vs 14,9 %, p < 0,001.
 - les neuf critères de jugement secondaires hiérarchisés, en particulier le pourcentage de répondeurs ASAS 20 (51,6 % vs 30,9 %), mais les différences observées sont à la limite de la pertinence clinique, notamment pour les scores BAS-DAI et de qualité de vie (SF36 et HAQ S).
 - l'ensemble des critères précédents dans le sous-groupe de patients ayant des signes objectifs d'inflammation (IRM sacro-iliaque et/ou rachidienne positive et/ou taux de CRP élevé).
- Le profil de tolérance de l'adalimumab dans l'extension d'indication apparaît conforme à celui connu dans les autres indications.

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 (rhinopharyngites, sinusites, bronchites et infections respiratoires hautes). Un cas de tuberculose et un décès ont été rapportés avec l'adalimumab durant la phase ouverte de l'étude. Aucun cas de tumeur, de lymphome, de cancer de la peau non mélanomateux ou de maladie démyélinisante n'a été rapporté.
- 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 de la phase ouverte de 144 semaines ne sont pas disponibles à ce jour.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HUMIRA 40 mg est important dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante.
- L'extension d'indication d'HUMIRA dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante ne modifie pas, dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines, 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

