

Avis de la Commission

15 septembre 2004

**HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie  
(Boîte de 2 seringues)**

**Laboratoires ABBOTT FRANCE**

adalimumab

Liste I

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

Date de l'AMM européenne : 8 septembre 2003

Motif de la demande: examen du nouveau libellé d'indication

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

adalimumab

### 1.2. Originalité

L'adalimumab est le premier anti-corps monoclonal totalement humain, spécifique du TNF- $\alpha$ .

### 1.3. Indications

HUMIRA 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.

Dans cette population, 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.

Pour assurer une efficacité maximum, HUMIRA est administré 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.

### 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

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de 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 méthotrexate voir 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.

#### 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. 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 et hépatiques

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

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
04 : Immunosuppresseurs  
A : Immunosuppresseurs  
A : Immunosuppresseurs sélectifs  
17 : Adalimumab

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

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

#### Anti-TNF $\alpha$ :

étanercept : ENBREL

infliximab : REMICADE (agrément aux Collectivités seules)

ENBREL est indiqué :

- dans les formes actives, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication) ;
- dans les formes sévères, actives et évolutives, chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate ;

REMICADE est indiqué dans les formes actives, en association avec le méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

Interleukine :

anakinra : KINERET

KINERET est indiqué en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

## 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

Ne peut être déterminé dans la mesure où ENBREL est indiqué chez l'adulte et l'enfant alors que KINERET n'est indiqué que chez l'adulte.

Le plus économique en coût de traitement :

KINERET

Le dernier inscrit :

ENBREL

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

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

# 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

## 3.1. Efficacité

Quatre études (une étude de phase II et trois études de phase III) ont été présentées. Trois études ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA, la quatrième n'a évalué que la tolérance.

### 3.1.1 Etude DE009

L'objectif de l'étude était de démontrer l'efficacité et la tolérance de 3 doses d'adalimumab (20 mg, 40 mg et 80 mg toutes les 2 semaines) associées au méthotrexate (10 mg à 25 mg/semaine) versus méthotrexate seul pendant 24 semaines.

Cette étude de phase II, comparative, en double aveugle, multicentrique, a inclus 271 patients avec une polyarthrite rhumatoïde de modérément à sévèrement active.

Les inclus étaient des patients :

- chez qui le traitement par au moins un traitement de fond avait échoué
- et chez qui le méthotrexate (MTX) s'était montré insuffisamment efficace.

Ils ont été répartis en 4 groupes et ont reçu, dans chaque groupe soit :

- adalimumab 20 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines + MTX
- adalimumab 40 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines + MTX
- adalimumab 80 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines + MTX
- placebo d'adalimumab en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines + MTX seul

Critère de jugement principal : nombre de patients avec une réponse ACR 20 définie par une amélioration de 20 % du score de l'American College of Rheumatology à 24 semaines.

Critères secondaires : nombre de patients avec une réponse ACR 50 et ACR 70, impact sur le handicap fonctionnel évalué par l'indice d'invalidité du Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Résultats (en ITT) :

Parmi les 271 patients inclus, 253 patients ont terminé l'étude. L'analyse des résultats (ITT) a porté sur 260 patients.<sup>1</sup>

Caractéristiques des patients :

Traitement	Nombre de patients	Age moyen (ans)	Sexe (% de femmes)	Dose moyenne de MTX (mg/sem)
adalimumab + MTX	200	54,8	75,5	16,5
MTX	60	55,2	83,3	16,5

Nombre de patients avec une réponse ACR à 24 semaines	adalimumab 20 mg + MTX N= 67	adalimumab 40 mg+ MTX N=63	adalimumab 80 mg+ MTX N=70	placebo + MTX N= 60
ACR 20	32 (47,8 %)	41 (65,1%)	46 (65,7%)	8 (13,3%)
ACR 50	21 (31,3%)	33 (52,4%)	29 (41,4%)	4 (6,7%)
ACR 70	7 (10,4%)	15 (23,8%)	13 (18,6%)	2 (3,3%)

MTX = méthotrexate

Le nombre de patients avec une réponse positive ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 24 semaines, a été significativement plus important dans les groupes adalimumab 20 mg + MTX, 40 mg + MTX et 80 mg + MTX que dans le groupe placebo+MTX.

Le bénéfice absolu de l'adalimumab 40 mg+MTX a été de 51,8% de répondeurs ACR 20 par rapport au placebo+MTX.

<sup>1</sup> Du fait de la fermeture d'un centre, 11 patients sont sortis de l'étude et n'ont pas été pris en compte pour l'analyse statistique d'efficacité qui porte donc sur 260 patients.

	adalimumab 20 mg + MTX N= 67	adalimumab 40 mg+ MTX N=63	adalimumab 80 mg+ MTX N=70	placebo + MTX N= 60
Score HAQ à 24 semaines	-0,54	-0,58	-0,59	-0,23

MTX = méthotrexate

Adalimumab + MTX a conduit à une amélioration statistiquement significative du handicap fonctionnel HAQ par rapport au méthotrexate seul (une diminution de 0,22 est considérée comme la variation minimale cliniquement significative).

### 3.1.2 Etude DE 0011

L'objectif de l'étude était de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab en monothérapie à différentes doses versus placebo pendant 26 semaines.

Cette étude de phase III, comparative, en double aveugle, multicentrique, a inclus 544 patients avec une polyarthrite rhumatoïde de modérément à sévèrement active.

Les inclus étaient des patients chez qui le traitement par au moins un traitement de fond avait échoué.

Aucun traitement de fond (y compris le MTX) n'était autorisé.

Ils ont été répartis en 4 groupes et ont reçu soit :

- adalimumab 20 mg toutes les 2 semaines
- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines
- adalimumab 20 mg toutes les semaines
- adalimumab 40 mg toutes les semaines
- placebo d'adalimumab

Critère de jugement principal : nombre de patients avec une réponse ACR 20 à 26 semaines.

Critères secondaires : nombre de patients avec une réponse ACR 50 et ACR 70 à 26 semaines, impact sur le handicap fonctionnel évalué par l'indice d'invalidité HAQ.

#### Résultats :

Parmi les 544 patients randomisés, 481 patients ont terminé l'étude. L'analyse des résultats (ITT) a porté sur 544 patients.

Caractéristiques des patients :

Traitement	Nombre de patients	Age moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
adalimumab	434	53	77,4
placebo	110	53,5	77,3

Nombre de patients avec une réponse ACR à 26 semaines (%)	adalimumab 20 mg/2sem N= 106	adalimumab 40 mg/2sem N=113	adalimumab 20 mg/ sem N=112	adalimumab 40 mg/ sem N=103	placebo N= 110
ACR 20	38 (35,8 %)	52 (46,0%)	44 (39,3%)	55 (53,4%)	21(19,1%)
ACR 50	20 (18,9 %)	25 (22,1%)	23 (20,5%)	36 (35,0%)	9 (8,2%)
ACR 70	9 (8,5 %)	14 (12,4%)	11 (9,8%)	19 (18,4%)	2 (1,8%)

Le nombre de patients répondeurs ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 26 semaines a été significativement plus important dans les groupes adalimumab que dans le groupe placebo.

Le bénéfice absolu de l'adalimumab versus placebo en termes de répondeurs ACR20 à 26 semaines a été compris entre 16,7 % et 34,3 %, selon les posologies considérées.

	adalimumab 20 mg/2sem N= 106	adalimumab 40 mg/2sem N=113	adalimumab 20 mg/ sem N=112	adalimumab 40 mg/ sem N=103	placebo N= 110
Score HAQ à 26 semaines	-0,29	-0,38	-0,39	-0,49	-0,07

L'adalimumab a conduit à une amélioration statistiquement significative du handicap fonctionnel HAQ par rapport au placebo.

### 3.1.3 Etude DE 0019

L'objectif de l'étude était de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab associé au méthotrexate ( 10 mg/semaine) versus méthotrexate seul pendant 52 semaines.

Cette étude de phase III, comparative, en double aveugle, multicentrique, a inclus 619 patients avec une polyarthrite rhumatoïde active.

Les inclus étaient des patients :

- chez qui le traitement par au moins un traitement de fond avait échoué
- et chez qui le MTX s'était montré insuffisamment efficace.

Ils ont été répartis en 3 groupes et ont reçu soit :

- adalimumab 20 mg par semaine + méthotrexate
- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines + méthotrexate
- placebo d'adalimumab + méthotrexate

#### Critères principaux de jugement :

- nombre de patients avec une réponse ACR 20 à 24 semaines.
- inhibition de la progression des lésions radiologiques à la semaine 52 (score de Sharp Total)
- score HAQ à la semaine 52

### Résultats en ITT :

Parmi les 619 patients inclus, 467 patients ont terminé l'étude (52 semaines).

### Caractéristiques des patients :

Traitement	Nombre de patients	Age moyen (ans)	Sexe (% de femmes)	Dose moyenne de MTX (mg/sem)
adalimumab+MTX	419	56,2	75,9	16,5
MTX	200	55,6	73	16,7

MTX = méthotrexate

### Résultats sur le nombre de patients avec une réponse ACR 20 :

	adalimumab 20 mg/sem + MTX N= 212	adalimumab 40 mg/2sem + MTX N=207	placebo + MTX N= 200
Nombre de patients avec une réponse ACR 20 à 24 semaines	129 (60,8%)	131 (63,3%)	59 (29,5%)

MTX = méthotrexate

Le nombre de patients avec une réponse ACR 20 à 24 semaines a été significativement plus important dans les groupes adalimumab 20 mg/sem+MTX et 40 mg/2 sem+MTX que dans le groupe placebo+MTX.

Le bénéfice absolu de l'adalimumab+MTX versus placebo+MTX en termes de répondeurs ACR20 à 24 semaines a été compris, selon la posologie considérée, entre 31,3 % et 33,8 %.

### Résultats sur les différents scores :

Moyenne des scores	adalimumab 20 mg/sem + MTX N= 196	adalimumab 40 mg/2sem + MTX N= 183	placebo + MTX N= 172
Score Sharp Total (SST) valeur de base	66,4 ± 56,3	72,1 ± 60,7	66,4 ± 47,4
progression du SST à 52 semaines	0,8 ± 4,9	0,1 ± 4,8	2,7 ± 6,8
Score HAQ à 52 semaines	-0,62 ± 0,55	-0,59 ± 0,58	-0,25 ± 0,56

Adalimumab+MTX a conduit à une amélioration du handicap fonctionnel HAQ et à une moindre progression du SST statistiquement significatives par rapport au placebo+MTX.

Sur les 467 patients ayant terminé la période en double aveugle, 457 ont fait l'objet de l'extension en ouvert pendant 52 semaines et ont tous reçu adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines + méthotrexate ; 415 patients ont terminé l'étude.

Les résultats de la phase d'extension en ouvert (chez 415 patients) à 104 semaines ont montré que :

- le pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 a été maintenu à 104 semaines.
- le ralentissement de la progression des dommages structuraux a été maintenu pendant 104 semaines.
- l'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie a été maintenue jusqu'à la semaine 104.

### 3.2. Effets indésirables

#### 3.2.1 Etude DE031

L'objectif était de démontrer la bonne tolérance de l'adalimumab versus placebo pendant 24 semaines.

Cette étude de phase III, comparative, en monothérapie, en double aveugle, multicentrique, a inclus 636 patients avec une polyarthrite rhumatoïde active et chez qui le traitement par AINS, ou corticoïdes ou par au moins un traitement de fond (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) avait échoué.

Les patients ont été répartis en 2 groupes et ont reçu 1 injection sous-cutanée soit :

- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines
- placebo d'adalimumab

Critères principaux de jugement: nombre de patients ayant présenté des effets indésirables, réactions auto-immunes, tumeurs malignes, réactions allergiques sur le site d'injection.

#### Résultats en ITT :

578 patients ont terminé l'étude. L'analyse en ITT a porté sur les 636 patients inclus.

Les pourcentages de patients ayant eu des traitements de fond associés ont été :

- aucun traitement associé : 15%
- un seul traitement : 56 %
- deux traitements : 25%
- trois traitements : 4%

#### Caractéristiques des patients :

Traitement	Age moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
adalimumab+ traitement de fond	55,2	80
placebo	55,7	79,7

Nombre de patients avec des effets indésirables	placebo N=318	adalimumab 40 mg/2sem + traitement de fond N=318
Réaction au point d'injection	37 (11,6 %)	62 (19,5%)
Eruption cutanée (rash)	19 (6,0%)	34 (10,7%)
Nausées	17 (5,3%)	29 (9,1%)
Céphalée	23 (7,2%)	26 (8,2%)
Infection des voies respiratoires hautes	8 (2,5%)	23 (7,2%)
Douleur abdominale	12 (3,8%)	22 (6,9%)

Le nombre de patients avec rash, lombalgie et réaction au site d'injection a été plus important dans le groupe adalimumab 40 mg/2 sem que dans le groupe placebo.

9 patients (2,8%) traités par HUMIRA et 7 patients (2,2%) du groupe placebo ont arrêté le traitement pour un ou plusieurs effets indésirables liés au traitement.

Une étude (DE 018) de phase III, de continuation en ouvert chez 794 patients traités en monothérapie par adalimumab 40 mg/2 semaines a montré que le taux d'effets indésirables à 2 ans n'était pas différent de celui des autres études.

Au cours des études, le profil de tolérance de l'adalimumab est apparu similaire à celui des autres anti-TNF $\alpha$ . L'effet indésirable le plus fréquemment observé a été l'existence de réactions locales au point d'injection (20%).

Un taux plus élevé d'infections, de tuberculose et d'autres infections opportunistes, de démyélinisations, de désordres autoimmuns et de cancers cutanés ont été observés au cours des études par rapport au groupe placebo.

### 3.3. Conclusion

Le bénéfice absolu de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo, en termes de répondeurs ACR20 à 26 semaines, a été de 27%.

Le bénéfice absolu de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) associé au méthotrexate versus méthotrexate seul, en termes de répondeurs ACR20 à 24 semaines, a été, dans 2 études, de 34 % et de 53 %.

Le profil de sécurité de l'adalimumab est apparu similaire à celui des autres anti-TNF.

La Commission regrette l'absence d'études comparatives avec d'autres anti-TNF.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables peut être qualifié de modéré compte tenu du recul insuffisant pour évaluer les effets indésirables retardés.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives.

La place de cette spécialité dans la prise en charge des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde et n'ayant pas répondu ou intolérants aux médicaments de fond, dont le méthotrexate, est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

HUMIRA peut être employé en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

HUMIRA en association avec le méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu de niveau II, en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par méthotrexate seul.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

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.

HUMIRA peut être employé seul ou en association avec le méthotrexate, après échec ou intolérance aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

#### **4.4. Population cible**

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 méthotrexate échappent au traitement.

La population cible de HUMIRA est comprise entre 10 500 et 26 000 patients.

#### **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 l'indication de l'AMM.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**

##### **4.5.3 Médicament d'exception**