

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 362 230 5 9)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 378 014 5 4)

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

Etui de 2 boîtes contenant chacune un flacon de 0,8 ml de solution stérile avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 418 517 2 8)

Laboratoire ABBVIE

DCI	Adalimumab
Code ATC (2014)	L04AB04 (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Arthrite liée à l'enthésite : HUMIRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du niveau de preuve faible de l'étude clinique (test statistique pour l'analyse principale du critère principal non approprié, analyse de sensibilité per protocole prévue au protocole non concluante, résultats non significatifs sur les critères secondaires pertinents notamment la réponse ACR et la douleur), - du faible effectif de patients inclus dans l'étude (lié à l'incidence de cette maladie chez l'enfant) ne permettant pas de faire une analyse approfondie des données d'efficacité, - du faible recul en termes de tolérance (données intermédiaires à 52 semaines) dans cette catégorie d'AJI, - de l'absence de données comparatives versus la seule alternative disponible (ENBREL, à partir de l'âge de 12 ans), <p>la Commission de la transparence estime que dans le traitement de l'arthrite active associée aux enthésopathies, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, au méthotrexate et à la sulfasalazine.</p>
Population cible	<p>La population cible d'HUMIRA dans l'arthrite associée aux enthésopathies chez les enfants âgés de 6 à 17 ans serait au maximum de 54 enfants. Cette population est incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 08/09/2003. Date du dernier rectificatif : 1 ^{er} septembre 2014, extension d'indication à l'arthrite active liée à l'enthésite.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Seringue et stylo : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne. Flacon : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans toutes ses indications validées par l'AMM.

Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) L04AB04 Adalimumab
--------------------	--

02 CONTEXTE

La Commission examine une demande de modification des conditions d'inscription des spécialités HUMIRA (adalimumab) dans l'indication : arthrite juvénile idiopathique (AJI). Le libellé d'indication dans cette maladie pédiatrique qui était antérieurement limité à la « forme polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond », inclut désormais aussi une autre maladie, l'arthrite active associée aux enthésopathies qui correspond à la forme juvénile de la spondylarthrite.

Pour rappel, dans les avis rendus par la Commission dans l'AJI polyarticulaire (le 24 juin 2009, le 21 septembre 2011 et le 18 septembre 2013¹), le service médical rendu par HUMIRA a été qualifié d'important sans reconnaissance d'ASMR (V). Le comparateur direct d'HUMIRA au moment de sa 1^{ère} évaluation dans cette indication était l'étanercept (ENBREL), Date d'AMM : 3 février 2000, avis de la Commission du 2 Octobre 2002 - SMR important, ASMR importante (II) par rapport à la stratégie de prise en charge.

Dans l'arthrite associée aux enthésopathies, objet de la présente évaluation, ENBREL est la seule autre biothérapie à disposer comme HUMIRA d'une AMM (depuis le 31 juillet 2012, à partir de 12

¹ Différents avis ont été rendus car l'indication d'HUMIRA a été successivement étendue à différentes tranches d'âge : AMM initiale réservée au 13-17 ans, puis extension au 4-12 ans et enfin aux 2-4 ans.

ans), son SMR et son ASMR dans cette indication n'ont toutefois pas encore été évalués par la Commission².

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication faisant l'objet de la demande

« Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA[®] n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

HUMIRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. »

Indications non concernées par cette évaluation

« Rhumatologie

Polyarthrite rhumatoïde

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

² En attente des données demandées au laboratoire. ENBREL est indiqué dans le traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Rhumatisme psoriasique

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Gastro-entérologie

Maladie de Crohn

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

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

Dermatologie

Psoriasis

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

04 POSOLOGIE

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

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans

La posologie recommandée d'HUMIRA pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient. Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

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.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'HUMIRA chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'HUMIRA pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume injecté est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (cf. Tableau du RCP: Posologie d'HUMIRA en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite).

HUMIRA n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est un terme générique qui désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines³. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) de 2001⁴ (cf. annexe 1), l'AJI comporte sept entités cliniques avec chacune une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still,
- La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou extensive) en fonction de l'évolution après 6 mois
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)
- **L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite**
- L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique
- Les arthrites indifférenciées.

L'arthrite associée aux enthésopathies anciennement dénommée spondylarthropathie juvénile représenterait 10 à 20% des cas d'AJI et toucherait majoritairement des garçons (environ 70% des cas)⁵. Elle débute en moyenne vers l'âge de 10-12 ans.

Sur le plan clinique, l'arthrite associée aux enthésopathies se traduit principalement par une arthrite, une atteinte des enthèses et une uvéite antérieure aiguë. L'atteinte est le plus souvent oligoarticulaire durant les 6 premiers mois de la maladie (4 articulations touchées au maximum), les articulations les plus communément touchées lors du diagnostic étant les sacro-iliaques, les genoux, les chevilles et les hanches. Les articulations des pieds et des orteils sont aussi fréquemment atteintes. Les manifestations axiales (lombalgies et fessalgies) ne sont présentes initialement que chez 25% des patients mais deviennent plus fréquentes après quelques années d'évolution.

Il n'existe pas de traitement curatif, le but du traitement est de contrôler l'inflammation et de limiter les complications articulaires et ophtalmologiques. Le traitement repose en premier lieu sur l'administration d'AINS, des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent être nécessaires. En cas d'échec de ces traitements symptomatiques, des traitements de fond peuvent être utilisés : sulfasalazine, méthotrexate. Chez les patients réfractaires aux traitements précédents, on peut recourir aux anti-TNF seuls ou en association au MTX.

Seuls deux anti-TNF, adalimumab et étanercept, ont l'AMM pour traiter **l'arthrite active associée aux enthésopathies** en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel :

- **ENBREL** (étanercept) : chez les adolescents **à partir de 12 ans**
- **HUMIRA** (adalimumab) : chez les enfants et adolescents **à partir de 6 ans**.

³ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁴ Petty, R. e. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004;31:390-2

⁵ Job Deslandre C. L'Arthrite avec enthésite. Orphanet 2007 et 2009.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Seul ENBREL (étanercept, PFIZER), autre anti-TNF, a une AMM⁶ dans le « traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence. », il est donc le comparateur cliniquement pertinent à partir de l'âge de 12 ans.

A noter toutefois que l'extension d'indication d'ENBREL n'a à ce jour pas encore été évaluée par la Commission, des données ont été demandées au laboratoire exploitant.

06.2 Autres technologies de santé

Rééducation, appareillage, chirurgie orthopédique...

► Conclusion

ENBREL est le comparateur cliniquement pertinent d'HUMIRA dans cette extension d'indication, à partir de l'âge de 12 ans.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire n'a pas été en mesure de fournir le statut de prise en charge d'HUMIRA dans le traitement de l'AJI associée aux enthésopathies, l'AMM européenne datant de septembre 2014. Toutefois le statut de prise en charge dans l'AJI polyarticulaire (AMM obtenue depuis le 25 août 2008) est rappelé ci-après.

Pays	Statut du remboursement dans l'AJI polyarticulaire
Allemagne	Oui
Autriche	Non
Danemark	Oui
Finlande	Oui
Grèce	Oui
Irlande	Oui
Italie	Oui
Norvège	Oui
Pays-Bas	Oui
Portugal	Oui
Royaume-Uni	Non, le NICE n'a pas jugé nécessaire de réaliser une évaluation médico-économique

Aux USA, HUMIRA a à ce jour l'AMM uniquement dans la forme polyarticulaire de l'AJI.

⁶ Date AMM : 31/07/2012

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription de l'adalimumab (HUMIRA) dans sa nouvelle indication pédiatrique à savoir le traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies, le laboratoire a fourni les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III versus placebo **M11-328**.

08.1 Efficacité

L'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies a été évaluée dans une étude versus placebo réalisée chez 46 patients naïfs de biothérapie. Elle a débuté en juillet 2010 et est toujours en cours. La comparaison à ENBREL n'était pas réalisable dans la mesure où l'éta nercept ne dispose d'une AMM que depuis juillet 2012 dans cette indication à partir de l'âge de 12 ans.

8.1.1 Etude M11-328 (non publiée)

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, d'une durée de 204 semaines réalisée en 2 phases : une phase double-aveugle de 12 semaines et une phase d'extension ouverte de 192 semaines.

Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité, la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et l'immunogénicité d'HUMIRA chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite active associée aux enthésopathies.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic d'arthrite active associée aux enthésopathies posé avant l'âge de 16 ans ;
- Au moins 3 articulations actives ;
- Réponse inadéquate ou intolérance à au moins un AINS et à au moins un traitement de fond (sulfasalazine ou méthotrexate).

Les patients ayant déjà été traités par une biothérapie, dont un anti-TNF, ne pouvaient pas être inclus dans cette étude.

Traitements

Au cours de la phase en double-aveugle, les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 semaines l'adalimumab par voie sous cutanée à une posologie de 24 mg/m² de surface corporelle (dose maximale de 40 mg) toutes les 2 semaines ou le placebo. Les patients étaient ensuite éligibles à une phase d'extension ouverte de 192 semaines au cours de laquelle ils ont été traités par HUMIRA (24 mg/m²/2 semaines avec un maximum de 40 mg/2 semaines).

Au cours de la phase double-aveugle, les patients dont la maladie s'est aggravée⁷ à la semaine 4 ou ne montrant aucun signe d'amélioration⁸ à la semaine 8 ont été considérés comme étant en échappement et pouvaient rejoindre de façon prématurée la phase d'extension ouverte pour être traités par HUMIRA

Au cours de l'étude, les patients pouvaient recevoir de façon concomitante, à une dose stable, des AINS, des traitements de fond (sulfasalazine : ≤ 50 mg/kg/jour avec un maximum de 3 g/jour ;

⁷ Définie par une augmentation d'au moins 30% du nombre d'articulations actives(AJC) avec une atteinte d'au moins 2 articulations supplémentaires par rapport à l'inclusion

⁸ L'absence de signes d'amélioration était définie par une amélioration < 30% du score AJC par rapport à l'inclusion

méthotrexate : ≤ 15 mg/m² avec un maximum de 25 mg/semaine) et des corticoïdes (≤ 10 mg/jour ou 0,2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone ou à un dosage plus faible).

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12.

Le choix de ce critère principal a été discuté par l'EMA, la réponse ACR 30 pédiatrique évaluée dans cette étude comme critère secondaire aurait été plus appropriée selon les recommandations en vigueur pour le développement dans l'indication visée (c'est ce critère qui a été utilisé dans les études ayant évalué l'efficacité des autres biothérapies dans les autres sous-entités d'AJI y compris pour HUMIRA dans l'AJI polyarticulaire et pour ENBREL dans l'étude non comparative l'ayant évalué dans l'AJI associée aux enthésopathies) mais le critère choisi a été jugé acceptable compte tenu de la rareté de la forme associée aux enthésopathies (un nombre de patients plus important aurait été nécessaire pour apprécier l'effet en termes de réponse ACR pédiatrique).

Critères secondaires :

Les critères secondaires ont été analysés **selon un ordre hiérarchique prédéfini** à la semaine 12 :

- nombre d'enthésites (0-35)
- nombre d'articulations douloureuses (0-72)
- nombre d'articulations gonflées (0-68)
- Proportion de patients répondeurs ACR pédiatrique 30, 50, 70

D'autres critères secondaires ont été évalués tels que :

- Variation, en pourcentage, du nombre d'articulations actives entre l'inclusion et la semaine 52.
- Nombre d'articulations avec perte de mobilité (0-66)
- Présence de dactylites (0-20)
- Evaluation globale de la douleur dorsale par le patient (EVA 0-100)
- Evaluation globale de la douleur du patient par les parents (EVA 0-100)
- PGA (Physician's global assessment of disease activity), évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin
- Evaluation globale du bien-être du patient par les parents
- Score CHAQ (childhood health assessment questionnaire)
- variation du hs-CRP (High sensitivity C-reactive protein)
- Variation du BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) entre l'inclusion et S12
- Proportion de patients répondeurs BASDAI 50
- Evaluation du score MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, 0-13)
- Evaluation du score SPARCC-EI (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index, 0-10)

Les paramètres pharmacocinétiques évalués ont été, les concentrations sériques d'adalimumab et l'immunogénicité par le dosage des anticorps anti-adalimumab.

Analyse statistique

L'analyse principale portant sur le critère de jugement principal d'efficacité a été réalisée dans la population en intention de traiter – ITT, définie dans cette étude non comme l'ensemble de la population randomisée mais comme celle randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement, ce qui se rapproche donc d'une ITT modifiée.

La méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) a été utilisée pour imputer les données relatives aux patients n'ayant aucune articulation inflammatoire à la semaine 12 ou ayant été inclus de manière prématurée (avant la semaine 12) dans la phase d'extension ouverte de l'étude, la

valeur retenue a été celle de la dernière évaluation du nombre d'articulations inflammatoires faite pendant la période double aveugle.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées :

- une analyse per protocole (PP)⁹ excluant les patients ayant eu une déviation majeure au protocole (5 patients dont 4 du groupe HUMIRA et 1 du groupe placebo) et,
- une analyse ITT n'utilisant pas la méthode LOCF mais uniquement les cas observés (seuls les patients ayant des articulations actives à la semaine 12 ont été pris en compte, les patients ayant eu un échappement précoce n'ont pas été inclus).

La taille de l'échantillon (environ 45 patients) a été déterminée sur la base d'une hypothèse d'une variation attendue de 70% avec adalimumab et de 35% avec le placebo pour montrer une différence statistiquement significative avec une puissance de 90% et un risque alpha de 0,05.

L'analyse intermédiaire à 52 semaines de la phase d'extension était prévue au protocole.

➤ Résultats d'efficacité

Au total, 46 patients ont été inclus et randomisés : 31 dans le groupe adalimumab et 15 dans le groupe placebo. Leurs caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables dans les 2 groupes (cf. tableau 1), ils avaient en moyenne 12,9 ans avec une ancienneté moyenne du diagnostic de la maladie de 1,9 an et des symptômes depuis en moyenne 2,6 ans. Leur maladie était active avec en moyenne 7,8 articulations actives et 8,1 sites d'enthésites. La majorité des patients avait déjà été traitée par traitement de fond (91,3%) dont 63% par MTX, 45,3% par SSZ, 100% par AINS et 56,5% par corticoïdes¹⁰. Au cours de l'étude, la majorité d'entre-eux ont été traités de manière concomitante par traitement de fond par 69,6% (MTX : 52,2% ou SSZ : 19,6%), AINS (89,1%) et corticoïde (32,6%).

Tableau 1. Caractéristiques des patients de l'étude

	Placebo (N = 15)	HUMIRA (N = 31)
Hommes, n (%)	9 (60,0)	22 (71,0)
Age, années (écart-type)	11,9 (2,9)	13,4 (2,9)
HLA-B27 positif, n (%)	11 (73,3)	18 (64,3)
Ancienneté des symptômes, années (écart-type)	2,7 (2,5)	2,6 (2,3)
Ancienneté du diagnostic, années (écart-type)	2,2 (2,4)	1,7 (1,9)
Nombre d'articulations inflammatoires avec arthrite (0-68) (écart-type)	6,7 (5,3)	8,4 (7,1)
Nombre d'articulations douloureuses (0-72) (écart-type)	11,9 (9,3)	13,4 (10,5)
Nombre d'articulations gonflées (0-68) (écart-type)	5,2 (3,7)	6,7 (7,3)
Nombre d'articulations avec perte de mobilité (0-66) (écart-type)	4,5 (4,1)	5,1 (3,2)
Nombre d'enthésites (0-35) (écart-type)	7,8 (7,5)	8,3 (8,9)

○ sur le critère principal

A la semaine 12, la supériorité de l'adalimumab au placebo a été démontrée dans l'analyse principale en ITT (LOCF) : la réduction moyenne en pourcentage du nombre d'articulations inflammatoires par rapport à la valeur d'inclusion a été statistiquement plus importante dans le groupe HUMIRA que dans le groupe placebo (-62,6% vs -11,6%, p = 0,039).

⁹ Cette analyse a été ajoutée au plan d'analyse statistique suite à un amendement au protocole afin d'évaluer l'impact des déviations majeures du protocole sur les résultats de l'étude. Elle a été réalisée avant la levée de l'aveugle.

¹⁰ Source rapport d'étude clinique

Au cours de la phase double aveugle de 12 semaines, 7 patients en échappement thérapeutique ont été prématurément inclus dans la phase d'extension ouverte (3 patients issus du groupe placebo et 4 patients du groupe HUMIRA).

Les résultats de l'analyse ITT complémentaire réalisée sur la base des cas observés vont dans le même sens que celle de l'analyse ITT principale LOCF, ils sont en faveur d'HUMIRA avec une différence significative. Ceux de l'analyse de sensibilité PP ne sont toutefois pas significatifs. L'exclusion dans l'analyse PP d'un seul patient du groupe placebo a fait varier le résultat du groupe placebo de manière importante de 11% à 30%, l'exclusion des 4 patients du groupe HUMIRA n'a pas modifié le résultat de manière significative dans ce groupe, la différence observée entre les 2 groupes (36%) est proche de celle attendue de 35% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires. Compte tenu du faible effectif de cette étude, les résultats des analyses de sensibilité doivent être interprétés avec précaution.

Compte tenu de l'effectif faible et la distribution asymétrique du critère principal, un test statistique non paramétrique aurait dû être utilisé pour l'analyse principale des résultats de cette étude. Selon le rapport de l'étude, une analyse de sensibilité utilisant un test non paramétrique : le test exact de Wilcoxon a été réalisée mais après levée de l'aveugle, le plan d'analyse statistique avait déjà été finalisé (ce qui en limite le niveau de preuve). Les résultats de cette analyse ont été significatifs aussi bien dans la population ITT que PP.

Tableau 2. Variation en pourcentage du nombre d'articulations actives entre l'inclusion et la semaine 12 (analyses ITT et PP)

Analyses du critère principal	Placebo	HUMIRA
Analyse principale (ITT, LOCF), test ANCOVA		
variation moyenne entre l'inclusion et S12 en % ±écart type	n = 15 -11,6±100,5	n=31 -62,6 ± 59,53
différence entre les 2 groupes	-51,17, IC 95% [-99,69 ; -2,66] p= 0,039	
Analyses de sensibilité prévues au protocole initial, test ANCOVA		
Analyse ITT, cas observés	n =12	n=27
variation moyenne en % ±écart type	-32,1±100,72	-83,3±24,85
différence	-51,58, IC 95% [-93,60 ; -9,55] p =0,018	
Analyse PP, LOCF	n =14	n=27
variation moyenne en %	-30,2±72,38	-66±57,29
différence	-36, IC 95% [-78,31 ; 6,30] p= NS	
Analyse de sensibilité après levée de l'aveugle utilisant un test non paramétrique		
Analyse ITT, LOCF, test de Wilcoxon	n =15	n=31
variation moyenne en % ±écart type	-11,6±100,5	-62,6 ± 59,53
médiane (distribution Q1, Q3)	- 50 (-76.2, 66.7)	-88,9 (-100.0, -55.0)
score moyen de wilcoxon	29,67	20,52
p	p= 0,025	
Analyse PP, LOCF, test de Wilcoxon	n =14	n=27
variation moyenne en % ±écart type	-30,2±72,38	-66±57,29
médiane (distribution Q1, Q3)	- 58,3 (-76.2, 25.0)	-90,9 (-100.0, -66.7)
score moyen de wilcoxon	26,21	18,30
p	p= 0,038	

○ Résultats sur les critères secondaires (cf. tableau 3)

Les analyses sur les critères secondaires n'ont pas montré de différence significative entre HUMIRA et le placebo sur aucun des critères secondaires y compris sur le critère validé de réponse ACR 30 pédiatrique. Une différence statistiquement significative en faveur d'HUMIRA a été mise en évidence sur le critère réponse ACR 70 pédiatrique. Compte tenu de l'analyse hiérarchique prédéfinie ne permettant de réaliser le test suivant qu'en cas d'atteinte de significativité du test précédent, ce résultat ne peut être retenu.

En conclusion cette étude n'a démontré aucune différence statistique entre HUMIRA et le placebo sur l'ensemble des critères secondaires évalués incluant des critères cliniques pertinents (enthésites, réponse ACR pédiatrique).

Tableau 3. Critères secondaires à la semaine 12 (analyse ITT, LOCF)

	Période en double aveugle	
	Placebo (N = 15)	HUMIRA (N = 31)
Critères secondaires hiérarchisés		
1. Nombre de sites d'enthésites variation moyenne par rapport à l'inclusion \pm écart type	-2,7 (5,0)	-4,4 (6,2)
2. Nombre d'articulations douloureuses (0-72) variation moyenne par rapport à l'inclusion \pm écart type	-4,5 (9,0)	-7,9 (8,3)
3. Nombre d'articulations gonflées (0-68) variation moyenne par rapport à l'inclusion \pm écart type	-2,4 (4,7)	-3,5 (5,6)
Répondeurs:		
4. PedACR30, n (%)	10 (66,7)	21 (67,7)
5. PedACR50, n (%)	7 (46,7)	20 (64,5)
6. PedACR70, n (%)	4 (26,7)	16 (51,6)
Autres critères secondaires analysés		
Nombre d'articulations actives à S52 variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion \pm écart type	-87,7 (23,96)	-89,1 (27,45)
Nombre d'articulations avec perte de mobilité à S12 (0-66) variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion \pm écart type	-1,1 (3,8)	-3,3 (3,9)
Nombre de dactylites à S12, variation moyenne par rapport à l'inclusion \pm écart type	0 (0)	-0,4 (1,54)
Evaluation globale de la douleur dorsale par le patient à S12 (EVA 0-100) (écart-type)	-9,5 (23,9)	-14,6 (24,2)
Evaluation globale de la douleur par les parents à S12 (EVA 0-100) (écart-type)	-19,9 (21,7)	-32,5 (29,0)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin à S12 (EVA 0-100) (écart-type)	-22,1 (23,3)	-31,4 (24,8)
Evaluation globale du bien-être du patient par les parents à S12 (EVA 0-100) (écart-type)	-16,5 (10,5)	-29,2 (29,8)
Score CHAQ variation à S12 (0-3) (écart-type)	-0,1 (0,4)	-0,2 (0,6)
hs-CRP, mg/L (écart-type) variation entre l'inclusion et S12	-4,8 (23,1)	-0,4 (16,4)
BASDAI variation à S12	-1,4 (2,18)	-2,5 (2,80)
Répondeurs BASDAI 50 à S12, n (%)	4 (26,7)	19 (61,3)
Score MASES (0-13) (écart-type) variation entre l'inclusion et S12	-0,7 (2,3)	-1,7(2,6)
SPARCC enthesitis index, variation entre l'inclusion et S12	-2,4 (2,7)	-2,6 (3,3)

o Résultats intermédiaires à 52 semaines (12 semaines double-aveugle et 40 semaines d'extension ouverte)

Les résultats intermédiaires à 52 semaines ont été en faveur d'un maintien de l'efficacité d'HUMIRA en termes d'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite. Au cours de la phase d'extension jusqu'à 52 semaines, 3 patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable (1 patient du groupe placebo et 2 patients du groupe HUMIRA).

➤ Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

Les concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'équilibre des 31 patients traités par HUMIRA ont été de $8,63 \pm 4,56$ à $10,2 \pm 5,60$ µg/ml entre S12 et S52¹¹. Ces concentrations étaient légèrement supérieures chez les patients traités de manière concomitante par du MTX (9,71 à 11 µg/ml, n = 16) en comparaison avec ceux non traités (7,5-9,4 µg/ml, n = 15).

➤ Résultats d'immunogénicité

Durant les 52 premières semaines d'étude, 5 patients sur les 46 (taux de 10,9%) ont développé des anticorps anti-adalimumab dont 2 patients traités par le placebo pendant les 12 premières semaines d'étude puis par HUMIRA (dont un patient en association au MTX) et 3 patients traités par HUMIRA au cours des 52 semaines d'étude (dont un patient en association au MTX). Chez les patients non traités concomitamment par MTX, le taux d'anticorps a été de 13,6% (3/22) versus 8,3% (2/24) chez ceux qui l'ont été. Aucun des patients porteurs d'anticorps n'a arrêté prématurément le traitement. Le développement des anticorps a été associé à une baisse de la concentration sérique d'adalimumab.

Le nombre de patients ayant développé des anticorps était trop faible pour évaluer l'impact clinique.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance de l'adalimumab dans l'arthrite associée aux enthésopathies sont issues de l'étude M11-328. Au cours de la période en double aveugle de cette étude ayant inclus 46 patients traités en moyenne pendant 78,5 jours, 63% ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) dont 67,7% dans le groupe HUMIRA et 53,3% avec le placebo. Parmi ces EI, 28,3% ont été considérés par l'investigateur comme étant possiblement lié au traitement.

Les EI les plus rapportés ont été les infections respiratoires hautes (9,7% avec adalimumab et 13,3% avec le placebo), les céphalées (12,9% versus 0%), la douleur au point d'injection (9,7% versus 6,7%) et une augmentation des ALAT (9,7% versus 0%), et les gastro-entérites (6,5% versus 0%), les douleurs abdominales hautes (6,5% versus 6,7%), les nausées (6,7% versus 6,5%) et les syncopes (6,5% versus 0%).

Parmi les patients ayant reçu HUMIRA quel que soit la phase de l'étude, 93,5% ont rapporté un EI dont 47,8% d'EI jugés imputables au traitement. Trois patients ont arrêté le traitement au cours de la phase ouverte pour EI.

Aucun cas de cancer, d'infection opportuniste, de tuberculose, de syndrome pseudo-lupique, d'affection démyélinisante ou de décès n'a été rapporté jusqu'à la semaine 52.

Pendant la phase double-aveugle, la proportion de patients rapportant des infections a été plus élevée avec HUMIRA (29%) qu'avec le placebo (20%).

Un patient traité HUMIRA a rapporté un EI grave pendant la période en double aveugle (douleur abdominale haute et céphalées) puis un EI grave pendant la phase ouverte (une aggravation de l'arthrite associée aux enthésopathies et de la douleur liée à sa maladie, ce qui a entraîné sa sortie prématurée de l'étude). Trois autres patients ont rapporté un EI grave durant la phase d'extension

¹¹ Source Rapport pharmacocinétique

ouverte incluant un cas d'appendicite, un cas de commotion et un cas de douleur thoracique musculo-squelettique. Un patient a rapporté un EI grave dû à une aggravation de l'arthrite associée aux enthésopathies 32 jours après l'interruption du traitement.

Durant la période en double aveugle, un patient du groupe HUMIRA a subi une cytolyse hépatique. Il avait eu des élévations transitoires de son taux d'ALAT à partir de la visite de sélection et lors de la plupart des visites de l'étude.

Pendant la phase d'extension ouverte, un patient a rapporté un cas de vascularite cutanée et un début de psoriasis, considérés comme possiblement lié à HUMIRA.

Au total, aucun EI pouvant être spécifique à l'arthrite associée aux enthésopathies n'a été observé. Les données sont toutefois limitées, des données à long terme notamment les résultats de la phase de suivi en cours sont en attente. Elles ont pour objectif d'apprécier la tolérance d'HUMIRA dans cette nouvelle indication pédiatrique.

Pour rappel, HUMIRA fait l'objet d'un plan de gestion des risques.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'adalimumab (HUMIRA) ont été évaluées dans une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle pendant 12 semaines suivie d'une phase d'extension ouverte (toujours en cours, résultats intermédiaires disponibles à 52 semaines soit 40 semaines de suivi ouvert). Ont été inclus 46 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) ayant une arthrite associée aux enthésopathies active (en moyenne 7,8 articulations actives et 8,1 sites d'enthésites). Ils avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un AINS et à au moins un traitement de fond (sulfasalazine -SSZ ou méthotrexate-MTX) mais étaient naïfs de biothérapie. Les traitements antérieurs reçus pour l'arthrite étaient des traitements de fond (91,3%) dont le MTX pour 63% des patients, la SSZ 43,5%, les AINS 100% et les corticoïdes 56,5%.

Les patients ont été randomisés pour recevoir, par voie sous-cutanée, toutes les deux semaines pendant 12 semaines, soit HUMIRA (24 mg/m² de surface corporelle avec une dose maximale de 40 mg), soit un placebo puis ont été inclus dans la phase ouverte pour être traités par HUMIRA (24 mg/m², maximum 40 mg/ 2 semaines) pendant 192 semaines supplémentaires. La majorité des patients ont été traités de manière concomitante par traitement de fond par 69,6% (MTX : 52,2% ou SSZ : 19,6%), AINS (89,1%) et corticoïde (32,6%).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12. Une réduction moyenne de -62,6% a été observée chez les patients traités par HUMIRA par rapport à -11,6% chez les patients recevant le placebo, $p = 0,039$ (analyse ITT, LOCF). L'analyse PP de sensibilité n'a pas confirmé le résultat de l'analyse ITT.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR pédiatriques. Les résultats intermédiaires de la phase d'extension ouverte à 52 semaines ont suggéré un maintien de l'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite.

Les résultats de tolérance, certes limités, n'ont mis en évidence aucun événement indésirable pouvant être spécifique à l'arthrite associée aux enthésopathies. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections. Trois patients ont arrêté le traitement au cours de la phase ouverte pour EI. Des données à long terme sont nécessaires.

Aucune étude n'a comparé HUMIRA à l'autre anti-TNF disposant d'une AMM dans l'arthrite associée aux enthésopathies, ENBREL, ce qui ne permet pas de le situer par rapport à ce dernier dans la stratégie de prise en charge.

08.4 Programme d'études

La phase d'extension ouverte de l'étude précédemment décrite est incluse dans le PGR. Aucun registre de suivi des patients n'est prévu.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place d'HUMIRA dans le traitement de l'arthrite active associée aux enthésopathies se situe après échec du traitement conventionnel comportant les AINS, les infiltrations de corticoïdes et les traitements de fond classiques (méthotrexate ou sulfasalazine). Il s'agit donc d'un traitement de fond de deuxième intention. Son efficacité n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 6 ans. En l'absence d'étude l'ayant comparé à ENBREL autre anti-TNF disposant de cette indication à partir de l'âge de 12 ans, il n'est pas possible de les hiérarchiser dans la prise en charge de l'arthrite associée aux enthésopathies.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'arthrite associée aux enthésopathies comme toutes les AJI n'a pas de cause reconnue. Elle se traduit essentiellement par une arthrite, une enthésite et une uvéite antérieure (qui peut être grave en raison du risque de baisse importante voire de perte de vision).

► HUMIRA entre dans le cadre d'un traitement de fond.

► Son apport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une seule alternative médicamenteuse après échec du traitement habituel : ENBREL (étanercept), qui n'est indiqué qu'à partir de l'âge de 12 ans.

► HUMIRA est un traitement de fond de deuxième intention (échec du traitement de fond : méthotrexate ou sulfasalazine).

► Intérêt en termes de santé publique :

En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille très restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact d'HUMIRA sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités HUMIRA est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du niveau de preuve faible de l'étude clinique (test statistique pour l'analyse principale du critère principal non approprié, analyse de sensibilité per protocole prévue au protocole non concluante, résultats non significatifs sur les critères secondaires pertinents notamment la réponse ACR et la douleur),

- du faible effectif de patients inclus dans l'étude (lié à l'incidence de cette maladie chez l'enfant) ne permettant pas de faire une analyse approfondie des données d'efficacité,

- du faible recul en termes de tolérance (données intermédiaires à 52 semaines) dans cette catégorie d'AJI,

- de l'absence de données comparatives versus la seule alternative disponible (ENBREL, à partir de l'âge de 12 ans), la Commission de la transparence estime que dans le traitement de l'arthrite active associée aux enthésopathies, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, au méthotrexate et à la sulfasalazine.

010.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA dans cette nouvelle indication pédiatrique est représentée par les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite associée aux enthésopathies.

L'arthrite associée aux enthésopathies est une sous-entité de l'AJI, **la population cible d'HUMIRA relevant de cette extension d'indication est incluse dans la population cible précédemment définie par la Commission pour HUMIRA dans le traitement de l'AJI polyarticulaire.** En effet, dans son précédent avis daté du 18 septembre 2013, la Commission avait estimé la population cible d'HUMIRA dans la forme polyarticulaire de l'AJI en se fondant sur la prévalence de l'AJI, toutes formes confondues. Aucune donnée spécifique aux formes évolutives polyarticulaires (seule indication alors validée pour HUMIRA) n'avait été intégrée dans cette estimation.

Pour rappel, la population cible d'HUMIRA dans l'AJI avait été évaluée comme suit⁸ :

La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (source : avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible d'HUMIRA dans l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 2 à 17 ans serait au maximum de 340 enfants¹² (2 à 4 ans au maximum de 44 enfants, 4 à 12 ans au maximum 180 enfants et 13 à 17 ans au maximum 100 enfants).

En définitive, la population cible d'HUMIRA dans le cadre de cette extension d'indication peut être approchée sur la base des éléments suivants :

- selon les données INSEE, il y aurait en France au 1er janvier 2015, 9 930 732 enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- la prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants soit entre 1980 et 2980 patients âgés de 6 à 17 ans (3000 patients au maximum).
- selon les sources épidémiologiques disponibles^{13,14,15,16}, la forme à enthésopathies représenterait 10 à 20% des cas d'AJI soit 600 patients au maximum.
- parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible d'HUMIRA dans l'arthrite associée aux enthésopathies chez les enfants âgés de 6 à 17 ans serait au maximum de 54 enfants. »

Conclusion

La population cible d'HUMIRA dans l'arthrite associée aux enthésopathies chez les enfants âgés de 6 à 17 ans serait au maximum de 54 enfants. Cette population est incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI.

⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2009, le 21 septembre 2011 et le 18 septembre 2013

¹² Sur la base des données INED actualisées de janvier 2015 (12 628 589 patients âgés de 2-17 ans).

¹³ 17,9% selon une étude épidémiologique alsacienne. Danner et al. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006;33:1377-81.

¹⁴ 16,6% selon une étude réalisée en poitou-charentes. Solau-Gervais E et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France 2009. Joint Bone Spine 2010;77:47-9.

¹⁵ 3 – 11% [(1.2% to 27.9%)] selon l'EPAR

¹⁶ 7% mais selon l'ancienne classification de Durban, Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. J Rheumatol. 2001;28:1083-90.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication « traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. » et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge** : Maintien du statut de médicament d'exception

Annexe 1 - Classification ILAR des AJI (2001)

Le principe de cette classification repose sur la notion de catégories mutuellement exclusives, c'est-à-dire définies par des critères d'inclusion et d'exclusion, d'où la création d'une septième catégorie d'arthrites inclassées/non classées ou indifférenciées pour les patients ne répondant pas aux critères d'une catégorie ou au contraire répondant aux critères de deux catégories ou plus.

Classification ILAR des AJI (2001)

Sous-catégorie d'AJI	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Arthrite systémique	<p>Arthrite touchant une ou plusieurs articulations, accompagnée ou précédée d'une fièvre d'une durée minimum de 2 semaines, quotidienne pendant au moins 3 jours et accompagnée d'au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Rash érythémateux fugace Lymphadénopathie Hépatomégalie, splénomégalie ou hépatosplénomégalie Sérite (péricardite, épanchement pleural ou péritonéal) 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle</p>
Oligoarthritis (persistante extensive) ou	<p>Arthrite sur 1 à 4 articulations dans les 6 premiers mois de la maladie. Il existe 2 formes d'oligoarthrite :</p> <ul style="list-style-type: none"> Forme persistante : ne touche pas plus de 4 articulations pendant toute la durée de la maladie Forme extensive : touche au total plus de 4 articulations après les 6 premiers mois de la maladie 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Polyarticulaire FR- (facteur rhumatoïde négatif)	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite localisée sur au moins 5 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie Un test négatif pour le facteur rhumatoïde 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Sous-catégorie d'AJI	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Polyarticulaire FR+ (facteur rhumatoïde positif)	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite localisée sur au moins 5 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie Au moins 2 tests positifs pour le facteur rhumatoïde, espacés d'au moins 3 mois d'intervalle durant les 6 premiers mois de la maladie 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Rhumatisme psoriasique	<p>Arthrite et psoriasis <u>OU</u> Arthrite et au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dactylite Ponctuations en dé à coudre au niveau de l'ongle ou onycholyse 	<p>B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces</p>

- Psoriasis chez un parent du premier degré
- troubles chez un parent du premier degré
D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle
E - Patient atteint d'AJI systémique

Arthrite associée aux enthésopathies	<p>Arthrite et enthésite <u>OU</u> Arthrite ou enthésite, et au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence ou antécédents de sensibilité au niveau sacro-iliaque et/ou de douleurs inflammatoires lombosacrées • Présence de l'antigène HLA-B27 • Début d'arthrite chez un garçon âgé de plus de 6 ans • Uvéite antérieure aigue (symptomatique) • Antécédents de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite associée aux enthésopathies, de sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, d'arthrite réactive ou d'uvéite antérieure aigue chez un parent du premier degré 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Indifférenciée	Arthrite ne répondant à aucun des critères de classification précédents ou répondant aux critères de classifications de deux entités cliniques d'AJI	N/A

Tableau 1. Rappel des SMR et ASMR des biothérapies indiquées dans le traitement d'autres sous-entités d'AJI.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR* (Libellé)
HUMIRA (adalimumab) Inhibiteur du TNF ABBVIE	HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	24/06/2009 (13-17 ans) 21/09/2011 (4-17 ans) 18/09/2013 (2-4 ans)	Important	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
ENBREL (étanercept) Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF) PFIZER	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Traitement de l' arthrite psoriasique ¹⁷ de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Traitement de l' arthrite associée aux enthésopathies ¹⁷ de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	<u>02 octobre 2002</u> : AJI 4-17 ans <u>11 avril 2012</u> : AJI 2-4 ans <u>02 octobre 2013</u> : modification du libellé d'indication	Important important pas d'évaluation spécifique	Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades. pas de modification de l'évaluation antérieure pas d'évaluation spécifique
ORENCIA (abatcept) Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T BMS	En association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF. ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.	<u>05 janvier 2011</u> : AJI à partir de 6 ans	Important	ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

¹⁷ Évaluation en attente de données du laboratoire

<p>ROACTEMRA (tocilizumab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible l'Interleukine-6</i> ROCHE</p>	<p>ROACTEMRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.</p> <p>« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.</p>	<p><u>23 juillet 2014</u> : AJI à partir de 2 ans</p> <p>9 mai 2012 (AJI systémique)</p>	<p>Important</p>	<p>En l'absence de comparaison directe aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.</p> <p>ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.</p>
<p>ILARIS (canakinumab) anti-IL 1 NOVARTIS PHARMA</p>	<p>ILARIS est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate</p>	<p>19 mars 2014</p>	<p>Important</p>	<p>Comme ROACTEMRA (tocilizumab), ILARIS (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.</p>