



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 janvier 2017

Date d'examen par la Commission : 11 janvier 2017

adalimumab

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

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

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (immunosuppresseur anti-TNFα)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant eu une rechute à partir de la 6^{ème} semaine ou la 2^{ème} de traitement chez des patients atteints d'uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure ou de panuvéite non infectieuse en échec à la corticothérapie ou corticodépendante respectivement, - de la confirmation de cette efficacité en pratique réelle en termes de réponse complète et de rechute, - mais de la quantité d'effet modérée, - des données de tolérance, - de l'absence de comparateur cliniquement pertinent, - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme et de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, la commission considère que HUMIRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.
ISP	Compte tenu de : - la gravité des uvéites non infectieuses responsables d'une perte visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité, - d'un besoin médical partiellement couvert, - mais de sa faible prévalence, - de la réponse partielle au besoin identifié (impact sur la morbidité faible, pas de données d'efficacité et de tolérance à long terme et absence d'impact démontré sur la qualité de vie), - l'absence d'impact sur l'organisation des soins, HUMIRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2^{ème} intention dans le traitement de l'uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée, en association ou non avec un immunosuppresseur.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Date initiale</u> : 08/09/2003 (procédure centralisée) Indication initiale : HUMIRA 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. 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. <u>Extensions d'indication</u> : 01/08/2005 : - Polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes naïfs de méthotrexate (MTX) - Rhumatisme psoriasique chez l'adulte 01/06/2006 : Spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte (SA) 07/06/2007 : Maladie de Crohn sévère active chez l'adulte 19/12/2007 : Psoriasis en plaques chez l'adulte 25/08/2008 : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'adolescent 04/04/2012 : Rectocolite hémorragique chez l'adulte 23/07/2012 : Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA 23/08/2012 : Maladie de Crohn modérée active chez l'adulte 22/11/2012 : Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent 25/02/2013 : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant à partir de 2 ans 01/09/2014 : Arthrite active liée à l'enthésite à partir de 6 ans 26/03/2015 : Psoriasis en plaques chez l'enfant 28/07/2015 : Hidrosadénite suppurée chez l'adulte <u>Dernière extension d'indication le 24/06/2016</u> : extension d'indication dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. Plan de Gestion des Risques										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastro-entérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie, en médecine interne ou en ophtalmologie. Médicament d'exception										
Classification ATC	<table> <tr> <td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L04</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr> <tr> <td>L04A</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr> <tr> <td>L04AB</td><td>Anti TNF-α</td></tr> <tr> <td>L04AB04</td><td>Adalimumab</td></tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AB	Anti TNF- α	L04AB04	Adalimumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AB	Anti TNF- α										
L04AB04	Adalimumab										

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'HUMIRA sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. HUMIRA est le premier anti-TNF α ayant une indication dans le traitement de l'uvéite non infectieuse.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

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 (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). 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 (voir rubrique 5.1).

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.

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.

Psoriasis

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

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 modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, 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.

Uvéite

HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. »

04 POSOLOGIE

« Uvéite :

Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'HUMIRA est d'une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par HUMIRA en monothérapie est limitée. Le traitement par HUMIRA peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associés peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par HUMIRA.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1¹). »

05 BESOIN MEDICAL

L'uvéïte est une inflammation de l'œil qui implique la couche intermédiaire du globe oculaire, comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. L'uvéïte est la maladie inflammatoire la plus fréquente de l'œil et elle constitue l'une des principales causes de perte de vision grave et de cécité. Selon les données d'une étude épidémiologique finlandaise, seule étude européenne, sa prévalence a été estimée à 75,4 / 100 000 habitants. Elle touche principalement les adultes jeunes en âge de travailler avec un âge moyen au moment du diagnostic inférieur à 40 ans^{2,3,4}.

Les causes des uvéïtes sont nombreuses. Elles sont inflammatoires, infectieuses ou autres et leur présentation rend leur classification complexe. Ainsi, l'uvéïte peut être caractérisée par sa localisation anatomique, son mode évolutif, ses complications fonctionnelles et/ou anatomiques et son étiologie.

En fonction de la localisation, on distingue les uvéïtes antérieures (chambre antérieure), intermédiaires, postérieures (rétine ou choroïde) et les panuvéïtes touchant l'ensemble de ces structures⁵.

Les complications fonctionnelles consistent principalement en une altération des capacités visuelles avec diminution du champ et de l'acuité visuels. Il peut être également observé une différence de perception des couleurs et des contrastes.

Les complications anatomiques, en lien non seulement avec l'inflammation chronique mais aussi avec les effets secondaires des corticoïdes, peuvent toucher toutes les parties de l'œil et sont responsables de diverses pathologies pouvant menacer le pronostic visuel (cataracte, glaucome, œdème cystoïde, décollement de la rétine et vascularite rétinienne occlusive, notamment dans la maladie de Behçet).

L'étiologie de l'uvéïte peut être infectieuse, auto-immune ou inflammatoire. Parmi les uvéïtes auto-immunes, les symptômes extra-oculaires associés peuvent permettre d'orienter le diagnostic de l'uvéïte. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée l'uvéïte est dite idiopathique.

La prise en charge des uvéïtes intermédiaires, postérieures ou des panuvéïtes non infectieuses a pour objectif de traiter l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, de traiter une éventuelle maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

La corticothérapie orale est le traitement de référence dans la mesure où l'uvéïte non infectieuse est souvent consécutive à une maladie systémique.

Des traitements locaux corticoïdes péri-oculaires ou par injections intravitréennes peuvent être utilisés. Toutefois, ils sont insuffisants en cas de maladie systémique associée. Seul OZURDEX, dexaméthasone en implant intravitréen, a une AMM dans les uvéïtes postérieures non infectieuses.

¹ Du RCP

² Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol 1996;80:332-6

³ Suttrop-van Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. Br J Ophthalmol 1996;80:844-8

⁴ De Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res 2011;30:452-70

⁵ Critères de l'IUSG (*International Uveitis Study Group*) révisés par le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) working group: Jabs DA, et al. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working Group. Am J Ophthalmol 2005;140:509-516.

En cas d'échec de la corticothérapie orale, ou en cas de besoin d'épargne cortisonique, des immunosuppresseurs sont associés. Le choix du traitement se fait en fonction de la pathologie sous-jacente. Parmi les immunosuppresseurs utilisés en pratique, seuls la ciclosporine en seconde intention dans les uvéites intermédiaires et postérieures et dans la maladie de Behçet et TEGELINE (Ig G humaines) dans le traitement de la rétinohoréïdite de Birdshot, ont une AMM. En pratique, ils sont peu utilisés.

Sont également utilisés hors AMM des immunomodulateurs (interféron α) et les traitements systémiques biologiques : les anti-TNF α , le rituximab (anti CD20), le tocilizumab (anti IL-6) et exceptionnellement l'anakinra (anti IL-1).

Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert, notamment en cas d'échec des corticoïdes. HUMIRA est le premier anti-TNF α ayant une AMM dans les uvéites intermédiaires, postérieures et les panuvéites non infectieuses en échec de la corticothérapie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

HUMIRA est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique ayant une indication dans la prise en charge des uvéites non infectieuses en échec des corticoïdes.

D'autres anti-TNF α , sont utilisés en pratique, mais ils n'ont pas d'AMM dans cette indication.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

HUMIRA n'a pas de comparateur cliniquement pertinent ayant une AMM dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite non infectieuse chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie orale, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Identique à l'AMM
Autriche	Non	-
Belgique	En cours	-
Danemark	Oui	Identique à l'AMM
Espagne	En cours	-
Finlande	En cours	-
Grèce	Oui	Identique à l'AMM
Irlande	Oui	Identique à l'AMM
Italie	En cours	-
Norvège	Non	-
Pays-Bas	Oui	Identique à l'AMM
Portugal	En cours	-
Royaume-Uni	En cours	-
Suède	Oui	Identique à l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo :

- L'étude VISUAL I⁶ avait pour objectif d'évaluer si l'adalimumab apporte un bénéfice en termes de contrôle de l'uvéïte (inactivation et prévention des rechutes), chez des patients ayant une uvéïte active malgré une corticothérapie entre 10 et 60 mg/j $\pm$ immunosuppresseur au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- L'étude VISUAL II⁷ avait pour objectif d'évaluer si l'adalimumab apporte un bénéfice en termes de prévention des rechutes de l'uvéïte, tout en permettant une épargne cortisonique, chez des patients ayant une uvéïte inactive corticodépendante $\pm$ immunosuppresseur au moment de l'inclusion dans l'étude.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats de deux études observationnelles françaises rétrospectives, l'une issue du Réseau Français Uvéïtes et l'autre du Réseau de la maladie de Behçet⁸, ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF α (adalimumab et infliximab).

⁶ Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P. et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med 2016;375:932-43

⁷ Nguyen Q.D., Merrill P.T., Jaffe G.J et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicenter, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:1183-92

⁸ Vallet H, Seve P, Biard L et al. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French uveitis network. Arthritis Rheum. 2016;68:1522-30.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes cliniques

8.1.1.1 Chez les patients ayant une réponse inadéquate à la corticothérapie orale

	Etude VISUAL I
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par adalimumab administré à la dose initiale de 80 mg (dose d'induction), puis de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 par rapport à un placebo, chez des patients ayant une uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, active malgré une corticothérapie orale comprise entre 10 et 60 mg/j ± immunosuppresseur au moment de l'inclusion dans l'étude.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 18 ans, ▪ uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, ▪ maladie active à l'inclusion définie par la présence d'au moins 1 des critères suivants dans au moins 1 œil, et ce malgré au moins 2 semaines de traitement d'entretien par prednisone (ou équivalent) par voie orale à une dose comprise entre 10 et 60 mg/j avant la sélection et stable entre la sélection et l'inclusion : - lésion active, inflammatoire, chorioretinienne et/ou vasculaire inflammatoire rétinienne, - inflammation de la chambre antérieure (Tyndall cellulaire ≥ 2+) (critères SUN), - inflammation du vitré (hyalite ≥ 2+) (critère NEI/SUN) ▪ réponse adéquate documentée à une corticothérapie orale (équivalente à prednisone orale jusqu'à 1 mg/kg/j).
Principaux critères de non inclusion	▪ uvéite antérieure isolée, ▪ antécédents d'échec des corticoïdes oraux à dose élevée, ▪ uvéite de cause infectieuse ou avec un risque infectieux : - uvéite infectieuse supposée ou confirmée, notamment uvéite liée à la tuberculose, au cytomégalovirus (CMV), à la maladie de Lyme, à la toxoplasmose, au virus T-lymphotropique humain de type 1, à la maladie de Whipple, au virus varicelle-zona ou au virus <i>Herpès simplex</i>, - histoplasmose oculaire supposée ou une choroïdite serpiginieuse - une pseudo-uvéite (tel qu'un lymphome oculaire), ▪ pas de visualisation du fond d'œil : - contre-indication aux collyres mydriatiques pour la dilatation de la pupille, - opacité de la cornée ou du cristallin, empêchant la visualisation du fond de l'œil ou allant probablement nécessiter une chirurgie de la cataracte au cours de l'étude, ▪ une pression intraoculaire ≥ 25 mmHg et recevant au moins 2 traitements pour le glaucome ou montrant des signes de lésion du nerf optique suite à un glaucome, ▪ une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) < 20 lettres sur l'échelle ETDRS pour au moins 1 œil au moment de l'inclusion, ▪ une uvéite intermédiaire ou une panuvéite avec signe d'uvéite intermédiaire (par exemple antécédent ou présence de « banquise » ou « œufs de fourmi ») et des symptômes et/ou des résultats d'IRM suggérant l'existence d'une maladie démyélinisante telle qu'une sclérose en plaques. Tous les patients avec uvéite intermédiaire ou panuvéite avec signe d'uvéite intermédiaire (par exemple antécédent ou présence de banquise ou boules de neige) devaient avoir eu une IRM cérébrale dans les 90 jours précédant l'inclusion, ▪ Antécédents de traitements ou traitements concomitants spécifiques : - antécédents d'exposition à un anti-TNFα ou à un traitement biologique (à l'exception des anti-VEGF intravitréens) ayant un impact potentiel sur les uvéites non infectieuses, - traitement par plus d'un médicament immunosuppresseur et/ou un

	traitement immunosuppresseur concomitant autre que méthotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofetil (ou équivalent), azathioprine ou tacrolimus à l'inclusion, - traitement actuel ou antérieur par chlorambucil, - traitement par RETISERT (implant de corticoïdes) implanté au cours des 3 ans précédant l'inclusion OU ayant eu des complications liées à ce dispositif OU ayant eu ce dispositif retiré au cours des 90 jours précédant l'inclusion OU ayant eu des complications liées au retrait de ce dispositif, - traitement par corticoïdes intraoculaires (OZURDEX) au cours des 6 mois ou intra- ou péri-oculaires au cours des 30 jours précédant l'inclusion.
Groupes de traitement	▪ Adalimumab : dose d'induction de 80 mg sous cutanée (SC) d'adalimumab à la semaine 0, puis 40 mg SC d'adalimumab toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 ; ▪ Placebo : administration SC d'un placebo à la semaine 0 puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.
Déroulement de l'étude et traitements associés	▪ Tous les patients recevaient 60 mg de corticoïdes par voie orale à J0 et pendant 2 semaines afin d'inactiver l'uvéïte⁹. <u>La corticothérapie était ensuite réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié et interrompue à la semaine 15.</u> ▪ Chez les patients sous <u>corticothérapie locale topique</u> à l'inclusion dans l'étude, la corticothérapie était réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié pour être totalement arrêtée à la semaine 9. ▪ Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, à dose stable depuis au moins 28 jours avant l'inclusion, pouvaient poursuivre ce traitement pendant toute la durée de l'étude. ▪ La durée du traitement était de <u>80 semaines au maximum</u> OU jusqu'à la survenue des <u>138 événements</u> de rechute (critère principal de l'étude) si ce nombre d'événements était obtenu avant 80 semaines.
Critère de jugement principal	Délai de survenue de la rechute dans au moins un œil, définie par la présence d'au moins un des quatre éléments suivants : - présence de nouvelles lésions actives inflammatoires chorioretiniennes et/ou vasculaires inflammatoires rétiniennes à la semaine 6 ou après la semaine 6, - survenue d'une augmentation de 2 niveaux du grade de Tyndall cellulaire¹⁰ après la semaine 6, - survenue d'une augmentation de 2 niveaux du grade de hyalite¹¹ après la semaine 6,

⁹ L'utilisation d'une dose d'induction de 60 mg/j de corticoïdes dès la randomisation, poursuivie pendant deux semaines, était justifiée pour des raisons éthiques, afin de ne pas mettre en danger les patients dans le bras placebo. C'est également pour cette raison que les patients devaient avoir eu une réponse adéquate documentée à une corticothérapie à dose élevée (jusqu'à 1 mg/kg/j).

¹⁰ **Le Tyndall cellulaire** en chambre antérieure est défini par le nombre de cellules observées en suspension dans l'humeur aqueuse, dans un faisceau de 1 x 1 mm de la lampe à fente, lors de l'examen oculaire. Le grade du Tyndall cellulaire est précisé de la façon suivante selon les critères SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) :

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| - Grade 0 : < 1 cellule, | - Grade 2+ : 16 à 25 cellules, |
| - Grade 0,5+ : 1 à 5 cellules, | - Grade 3+ : 26 à 50 cellules, |
| - Grade 1+ : 6 à 15 cellules, | - Grade 4+ : > 50 cellules. |

¹¹ **La hyalite** est définie par le degré de visibilité de la rétine postérieure et de la tête du nerf optique lors de l'examen par ophtalmoscopie indirecte. Le grade de hyalite est précisé de la façon suivante dans les critères SUN/NEI (*National Eye Institute*) :

- Grade 0 : aucun flou vitréen
- Grade 0,5+ : flou léger à la bordure du disque optique ; les stries normales et le reflet de l'aspect peigné des couches des fibres nerveuses ne peuvent pas être visualisés,
- Grade 1+ : permet une meilleure visualisation de la tête du nerf optique et des vaisseaux rétiniens (par rapport aux grades supérieurs),
- Grade 2+ : permet une meilleure visualisation des vaisseaux rétiniens (par rapport aux grades supérieurs),
- Grade 3+ : permet de visualiser la tête du nerf optique mais les bords sont flous,
- Grade 4+ : tête du nerf optique non visible.

	- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 15 lettres à la semaine 6 ou après la semaine 6. <u>Spécifique à l'étude Visual 1</u>, à la semaine 6, le délai de survenue de la rechute intégrait l'incapacité à atteindre un grade $\leq 0,5+$ sur le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, et l'incapacité à atteindre un grade $\leq 0,5+$ sur la hyalite.
Parmi les critères de jugement secondaires	Les critères sont indiqués de 1 à 9 selon l'ordre hiérarchique de test. L'analyse hiérarchique permet de tester la significativité du 1^{er} critère secondaire hiérarchisé si le critère principal est significatif. Puis de tester la significativité sur les critères suivants uniquement en cas d'atteinte de la significativité du test précédent. <u>Critères 1 à 3</u> : variation au niveau de chaque œil entre le meilleur score atteint avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude en termes : 1. d'inflammation de la chambre antérieure mesurée par le Tyndall cellulaire, 2. d'inflammation vitréenne mesurée par la hyalite, 3. de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR)¹² ; <u>Critère 4</u> : Délai d'apparition dans au moins 1 œil d'un œdème maculaire jugé sur l'épaisseur maculaire centrale par tomographie en cohérence optique (OCT) survenant à la semaine 6 ou après la semaine 6 ; <u>Critères 5, 6, 7, 8 et 9</u> : variation entre le meilleur score atteint avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude en termes de : 5. épaisseur maculaire centrale de la rétine, au niveau de chaque œil, 6. score de qualité de vie basé sur la fonction visuelle (VFQ-25), 7. sous-score de l'échelle VFQ-25 basé sur la vision à distance, 8. sous-score de l'échelle VFQ-25 basé sur la vision de près, 9. sous-score de l'échelle VFQ-25 basé sur la douleur oculaire.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur les hypothèses suivantes : - un taux de rechute à 6 mois de 70 % dans le groupe placebo et de 50 % dans le groupe adalimumab, - un début de survenue des rechutes à partir du 2^{ème} mois (8 semaines) lorsque les doses de prednisone atteignent la dose de 10 mg/j (correspond à la définition du seuil de corticodépendance), - un taux d'arrêt du traitement de 35 % au cours des 12 premiers mois. En se basant sur ces hypothèses, il a été calculé qu'un nombre de <u>138 événements</u> était nécessaire pour démontrer une différence entre les groupes selon un test du log-rank bilatéral à 5 % avec une <u>puissance de 90 %</u>. Pour obtenir 138 événements, il est nécessaire d'inclure environ 234 patients.
Analyse statistique	L'analyse de l'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter (ITT), définie comme l'ensemble des patients randomisés. A noter que pour l'analyse du critère de délai d'apparition d'un œdème maculaire, seuls les patients de la population ITT ne présentant pas d'œdème maculaire à l'inclusion ont été inclus dans l'analyse. Critère de jugement principal : le délai de survenue de la rechute a été analysé selon la méthode de Kaplan-Meier. Les arrêts de traitement pour une cause autre que la rechute étaient censurés.

¹² La mesure de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) est réalisée selon :

- les critères **ETDRS** (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]*), utilisant un optotype, et dont la variation dépend du nombre de lettres lues lors de l'examen,
- exprimée en **logarithme (log) de l'angle minimal de résolution (MAR)** qui est l'unité définissant le pouvoir séparateur de l'œil. Il correspond à l'angle minimal que peuvent occuper deux sources ponctuelles lumineuses vis-à-vis de l'œil en étant « juste » séparées. La MAVC correspond à la meilleure acuité visuelle obtenue en utilisant une correction.

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 223 patients ont été randomisés dans l'étude dont 111 dans le groupe adalimumab et 112 dans le groupe placebo.

Sur ces 223 patients, 6 patients ont été exclus de l'analyse, dont 5 patients dans le groupe placebo pour non respect des bonnes pratiques, et un patient dans le groupe adalimumab pour données sources inexploitable sur le critère d'efficacité, soit une population d'analyse ITT de :

- 110 patients dans le groupe adalimumab,
- 107 patients dans le groupe placebo.

Parmi ces 217 patients, seuls 16 (7,4 %) patients ont terminé les 80 semaines de traitement sans rechute et 32 (14,7 %) ont terminé l'étude sans rechute avec une durée de traitement inférieure à 80 semaines, en accord avec le protocole, en raison de la survenue des 138 événements du critère principal avant la 80^{ème} semaine. Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 18 (16,4 %) dans le groupe adalimumab et de 7 (6,5 %) dans le groupe placebo. Le principal motif d'arrêt de traitement était la survenue d'un événement indésirable (9,1 % vs 2,8 % respectivement dans les groupes adalimumab et placebo).

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les deux groupes. Les patients inclus étaient âgés de 42,7 ans en moyenne, principalement des femmes (57,1 %). Dans 90,8 % des cas, l'uvéite non infectieuse affectait les deux yeux.

Il s'agissait d'une uvéite non infectieuse intermédiaire pour 21,7 % des patients, postérieure pour 33,6 % et d'une panuvéite pour 44,7 % des patients.

Les étiologies les plus fréquentes (> 10 %) de l'uvéite étaient une chorioretinopathie de Birdshot (20,3 %) et un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (11,5 %). Par ailleurs, 8 % et 7 % des uvéites étaient associées respectivement à une sarcoïdose ou à une maladie de Behçet. Dans 37,3 % des cas, l'uvéite non infectieuse était idiopathique.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 45,5 mois (3,8 ans). La durée moyenne de la poussée en cours au moment de l'inclusion était de 70,4 jours et la plupart des patients avaient eu au moins 2 poussées au cours des 12 mois précédant l'inclusion (82,9 %).

Les deux groupes de traitement étaient également comparables concernant les caractéristiques de l'uvéite (voir Tableau 1). Dans la majorité des cas le Tyndall cellulaire était de 0 (45,6 % et 46,1 % pour l'œil gauche et l'œil droit respectivement) ou 0,5 + (23,5 % et 24,4 %).

La répartition du grade de hyalite était équilibrée entre les classes 0, 0,5+, 1+ et 2+ dans l'œil gauche et dans l'œil droit (environ 22 à 29 % pour chaque grade). Les grades 3+ et 4+ étaient très faiblement représentés (< 3 %).

Des lésions chorioretiniennes étaient présentes dans 40,6 % et 39,6 % des yeux gauches et droits et des lésions vasculaires rétinienues dans 39,2 % et 34,1 % des yeux gauches et droits.

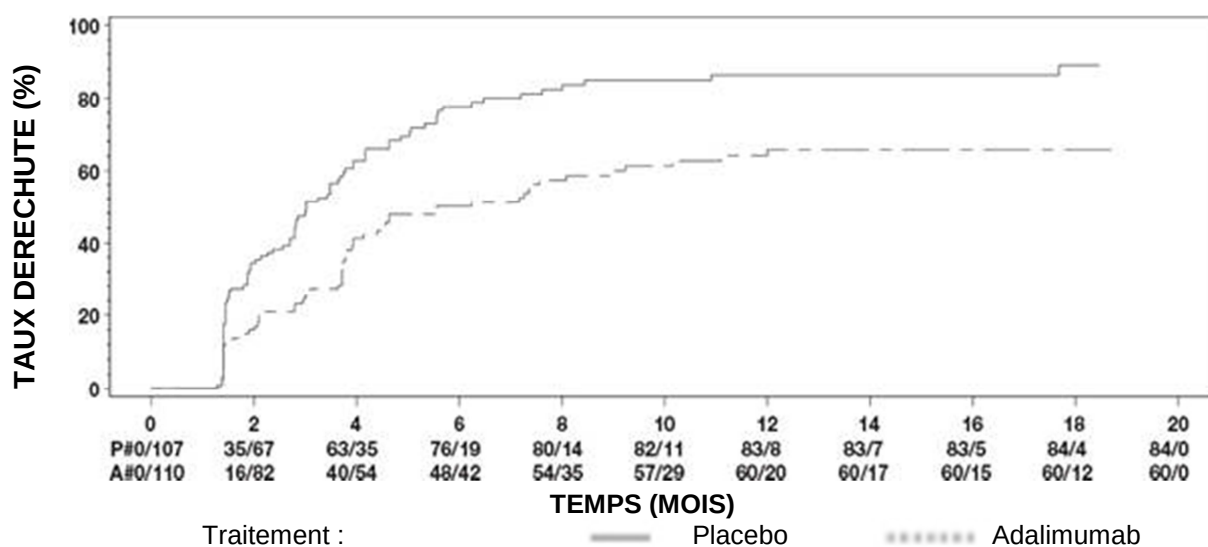
Tous les patients avaient reçu une corticothérapie, dont 70 % par prednisone. Par ailleurs, 14,5 à 19,6 % des patients avaient reçu du méthotrexate et environ 10 % de la ciclosporine. A l'inclusion, et en accord avec le protocole de l'étude, 31 % des patients recevaient un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou équivalent pour 11,5 % des patients, ciclosporine pour 6,0 %, méthotrexate pour 9,7 % et azathioprine pour 3,7 % des patients).

Tableau 1 : Caractéristiques de l'uvéite à l'inclusion (Population ITT – M10-877 Visual I)

VISUAL I	Placebo (N=107)		Adalimumab (N=110)		Total (N=217)	
	Œil gauche	Œil droit	Œil gauche	Œil droit	Œil gauche	Œil droit
Grade du Tyndall cellulaire en chambre antérieure, n (%)						
0	48 (44,9)	52 (48,6)	51 (46,4)	48 (43,6)	99 (45,6)	100 (46,1)
0,5+	27 (25,2)	23 (21,5)	24 (21,8)	30 (27,3)	51 (23,5)	53 (24,4)
1+	13 (12,1)	12 (11,2)	15 (13,6)	14 (12,7)	28 (12,9)	26 (12,0)
2+	18 (16,8)	14 (13,1)	15 (13,6)	12 (10,9)	33 (15,2)	26 (12,0)
3+	1 (0,9)	6 (5,6)	4 (3,6)	6 (5,5)	5 (2,3)	12 (5,5)
4+	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,5)	0
Grade de hyalite, n (%)						
0	24 (22,4)	25 (23,4)	24 (21,8)	22 (20,0)	48 (22,1)	47 (21,7)
0,5+	24 (22,4)	20 (18,7)	24 (21,8)	30 (27,3)	48 (22,1)	50 (23,0)
1+	29 (27,1)	26 (24,3)	24 (21,8)	24 (21,8)	53 (24,4)	50 (23,0)
2+	29 (27,1)	32 (29,9)	33 (30,0)	31 (28,2)	62 (28,6)	63 (29,0)
3+	1 (0,9)	4 (3,7)	3 (2,7)	3 (2,7)	4 (1,8)	7 (3,2)
4+	0	0	2 (1,8)	0	2 (0,9)	0
Lésion choriorétinienne, n (%)						
Oui	44 (41,1)	40 (37,4)	44 (40,0)	46 (41,8)	88 (40,6)	86 (39,6)
Non	63 (58,9)	67 (62,6)	66 (60,0)	64 (58,2)	129 (59,4)	131 (60,4)
Lésion vasculaire rétinienne, n (%)						
Oui	40 (37,4)	35 (32,7)	45 (40,9)	39 (35,5)	85 (39,2)	74 (34,1)
Non	67 (62,6)	72 (67,3)	65 (59,1)	71 (64,5)	132 (60,8)	143 (65,9)

► Critère de jugement principal

Le délai de survenue de la rechute a été analysé à partir d'une courbe de Kaplan-Meier (voir Figure 1).

Figure 1 : Délai de survenue de la rechute (Population ITT – Visual I)

P# = Placebo (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque) ; A# = HUMIRA (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque)

Le pourcentage de patients ayant eu une rechute a été plus faible dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (54,5 % versus 78,5 % ; HR = 0,50, IC_{95%} = [0,36 ; 0,70] ; p < 0,001). Le délai médian de la rechute a été plus important dans le groupe adalimumab (5,6 mois) que dans le groupe placebo (3,0 mois).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Variation du grade de Tyndall cellulaire en chambre antérieure pour chaque œil, entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude

Le grade Tyndall cellulaire a augmenté dans les deux groupes entre le meilleur score obtenu avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude, toutefois, cette variation a été plus faible dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (+0,07 versus +0,22 soit une différence moyenne entre les groupes (tous yeux) = -0,29 grade ; IC_{95%} = [-0,51 ; -0,07] ; p = 0,011), traduisant un niveau d'inflammation plus faible dans le groupe adalimumab.

Un résultat comparable a été obtenu en considérant l'œil gauche (variation du grade de Tyndall cellulaire en chambre antérieure de +0,35 versus +0,59 entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude) et l'œil droit (+0,36 versus +0,69) séparément.

2. Variation du grade de hyalite pour chaque œil, entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude

Le grade de hyalite a augmenté dans les deux groupes entre le meilleur score obtenu avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude, toutefois, cette variation a été plus faible dans le groupe adalimumab (+0,11) que dans le groupe placebo (+0,33), soit une différence moyenne entre les groupes (tous yeux) = -0,27, IC_{95%} = [-0,43 ; -0,11] ; p < 0,001), traduisant un niveau d'inflammation plus faible dans le groupe adalimumab.

Un résultat comparable a été obtenu en considérant l'œil gauche (variation du grade de hyalite de +0,11 versus +0,33 entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude) et l'œil droit (+0,13 versus +0,45) séparément.

3. Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC ; exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution [logMAR]) de chaque œil, entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude

La variation de la MAVC entre la meilleure valeur obtenue avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude a été, dans le groupe adalimumab de +0,07 logMAR et +0,04 logMAR pour l'œil gauche et droit respectivement et dans le groupe placebo de +0,12 logMAR et +0,13 logMAR pour l'œil gauche et droit respectivement, soit une différence moyenne entre les groupes (tous yeux) de -0,07 ; IC_{95%} = [-0,11 ; -0,02] ; p = 0,003), témoignant d'une dégradation de la MAVC dans le groupe placebo par rapport au groupe adalimumab.

4. Délai d'apparition dans au moins 1 œil d'un œdème maculaire basé sur l'épaisseur maculaire centrale de la rétine mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT), survenant à la semaine 6 ou après la semaine 6

Le risque de survenue d'un œdème maculaire, chez les patients sans œdème maculaire à l'inclusion (n = 100), survenant à partir de la semaine 6 a été 43,6 % dans le groupe adalimumab et de 46,7% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative (HR = 0,70, IC_{95%} = [0,39 ; 1,26] ; NS).

Selon la procédure d'analyse hiérarchisée, l'adalimumab n'ayant pas montré sa supériorité par rapport au placebo sur ce critère de jugement, les critères suivants (5 à 9) ne sont pas analysés.

8.1.1.2 Chez les patients ayant une uvéite non infectieuse inactive corticodépendante

	Etude VISUAL II
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab administré à la dose initiale de 80 mg (dose d'induction), puis de 40 mg toutes les deux semaines par rapport à un placebo, chez des patients ayant une uvéite inactive non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite, nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 35 mg/j) pour le traitement.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	- âgés ≥ 18 ans, - atteints d'une uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, - présentant une <u>maladie inactive depuis au moins 28 jours sous traitement par prednisone</u> par voie orale à une dose ≥ 10 mg/j, définie par les 3 critères suivants dans les 2 yeux : - aucune lésion active, inflammatoire, chorioretinienne et/ou vasculaire rétinienne, ET - absence d'inflammation de la chambre antérieure (Tyndall cellulaire $\leq 0,5+$) (critères SUN), ET - absence d'inflammation de la chambre postérieure (hyalite $\leq 0,5+$) (critère NEI/SUN), - avec une <u>uvéite corticodépendante</u> : nécessitant un traitement oral par prednisone à une dose comprise entre 10 mg/j et 35 mg/j (ou équivalent) lors de l'inclusion. La dose ne devait pas avoir été augmentée dans les 28 jours ni diminuée dans les 14 jours précédant l'inclusion, - avec <u>documentation de la corticodépendance</u> par au moins un antécédent documenté de poussée de la maladie au cours des 18 mois précédant la sélection. Cette poussée devait avoir eu lieu au cours des 28 jours suivant une réduction de la dose de corticoïdes oraux.
Principaux critères de non inclusion	- uvéite antérieure isolée, - uvéite de cause infectieuse ou avec un risque infectieux : - uvéite infectieuse supposée ou confirmée, notamment uvéite liée à la tuberculose, au cytomégalovirus (CMV), à la maladie de Lyme, à la toxoplasmose, au virus T-lymphotropique humain de type 1, à la maladie de Whipple, au virus varicelle-zona ou au virus <i>Herpès simplex</i>, - histoplasmosse oculaire supposée ou une choroïdite serpiginieuse - une pseudo-uvéite (tel qu'un lymphome oculaire), - risque de défaut de visualisation du fond d'œil : - contre-indication aux collyres mydriatiques pour la dilatation de la pupille, - opacité de la cornée ou du cristallin, empêchant la visualisation du fond de l'œil ou allant probablement nécessiter une chirurgie de la cataracte au cours de l'étude, - une pression intraoculaire ≥ 25 mmHg et recevant au moins 2 traitements pour le glaucome ou montrant des signes de lésion du nerf optique suite à un glaucome, - une MAVC < 20 lettres sur l'échelle ETDRS pour au moins 1 œil au moment de l'inclusion, - une uvéite intermédiaire ou une panuvéite avec signe d'uvéite intermédiaire (par exemple antécédent ou présence de snowbanking ou snowballs) et des symptômes et/ou des résultats d'IRM suggérant l'existence d'une maladie démyélinisante telle qu'une sclérose en plaques. Tous les patients avec uvéite intermédiaire ou panuvéite avec signe d'uvéite intermédiaire (par exemple antécédent ou présence de « banquise » ou « œufs de fourmi ») devaient avoir eu une IRM cérébrale dans les 90 jours précédant l'inclusion, - Antécédents de traitements ou traitements concomitants spécifiques : - des antécédents d'exposition à un anti-TNFα ou à un traitement biologique (à l'exception des anti-VEGF intravitréens) ayant un impact potentiel sur les uvéites non infectieuses,

	- un traitement par plus d'un immunosuppresseur et/ou un traitement immunosuppresseur concomitant autre que méthotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofetil (ou équivalent), azathioprine ou tacrolimus au cours des 28 jours précédant l'inclusion, - traitement actuel ou antérieur par chlorambucil, - traitement par RETISERT (implant de corticoïdes) implanté au cours des 3 ans précédant l'inclusion OU ayant eu des complications liées à ce dispositif OU ayant eu ce dispositif retiré au cours des 90 jours précédant l'inclusion OU ayant eu des complications liées au retrait de ce dispositif, - traitement par corticoïdes intraoculaires ou péri-oculaires au cours des 30 jours précédant l'inclusion. - œdème maculaire cystoïde sauf si les anomalies rétiennes persistaient depuis plus de 3 mois, étaient résiduelles, et stables selon les critères SUN.
Groupes de traitement	▪ Adalimumab : dose d'induction de 80 mg sous cutanée (SC) d'adalimumab à la semaine 0, puis 40 mg SC d'adalimumab toutes les 2 semaines à partir de S1 ; ▪ Placebo : administration SC d'un placebo à la semaine 0 puis toutes les 2 semaines à partir de S1.
Déroulement de l'étude et traitements associés	▪ <u>Durée du traitement</u> : maximum de 80 semaines OU jusqu'à survenue des 96 événements de rechute si le nombre d'événements était obtenu avant 80 semaines. ▪ <u>Traitement corticoïde</u> : le traitement par prednisone devait être réduit progressivement selon un protocole pré-spécifié et arrêté au plus tard à la semaine 19. ▪ <u>Corticothérapie locale topique</u> : pour les patients sous corticothérapie locale topique à l'inclusion dans l'étude, la corticothérapie était réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié pour être totalement arrêtée à la semaine 9. ▪ <u>Traitements immunosuppresseurs</u> : les patients recevant 1 traitement immunosuppresseur (IS) à l'inclusion étaient autorisés à le poursuivre pendant la durée de l'étude à condition d'avoir une dose stable depuis au moins 28 jours avant l'inclusion et de la maintenir pendant toute la durée de l'étude. Les doses des médicaments autorisés ne devaient pas dépasser les seuils suivants : - méthotrexate ≤ 25 mg/semaine, - ciclosporine ≤ 4 mg/kg/j, - mycophénolate mofetil (ou équivalent) ≤ 2 g/j (ou dose équivalente), - azathioprine ≤ 175 mg/j, - tacrolimus (voie orale) ≤ 8 mg/j Pour les patients recevant plusieurs traitements immunosuppresseurs, un seul pouvait être poursuivi.
Critère de jugement principal	Idem VISUAL I, à partir de la semaine 2
Parmi les critères de jugement secondaires	Idem VISUAL I
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur les hypothèses suivantes : - un taux de rechute à 6 mois de 42,5% dans le groupe placebo et de 27,5 % dans le groupe adalimumab (pour aboutir à un taux de 35 % en moyenne sur l'ensemble des patients), - un début de survenue des rechutes à partir du 2^{ème} mois lorsque les doses de prednisone atteignaient des valeurs basses (entre 2 et 7,5 mg/j selon la dose administrée à l'inclusion), c'est-à-dire en dessous du seuil de cortico-dépendance, - un taux d'arrêt du traitement de 35 % au cours des 12 premiers mois. En se basant sur ces hypothèses, il a été calculé qu'un nombre de <u>84 à 107 événements</u> était nécessaire pour démontrer une différence entre les groupes selon un test du log-rank bilatéral à 5 % avec une <u>puissance de 80 %</u>. Pour obtenir 96 événements, il est nécessaire d'inclure environ 220 patients.
Analyse statistique	L'analyse de l'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter (ITT), définie comme l'ensemble des patients randomisés. A noter que pour l'analyse du critère de délai d'apparition d'un œdème maculaire, seuls les patients de la population ITT ne présentant pas d'œdème maculaire à l'inclusion ont été inclus dans l'analyse. Critère de jugement principal : le délai de survenue de la rechute a été analysé selon la

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 229 patients ont été randomisés dans l'étude dont 115 dans le groupe adalimumab et 114 dans le groupe placebo. Sur ces 229 patients, 3 patients ont été exclus de l'analyse (groupe placebo), dont 2 patients dans un centre pour des raisons de non suivi des bonnes pratiques et un patient pour données sources inexploitable sur le critère d'efficacité, aboutissant à la population d'analyse ITT de 226 patients :

- 115 patients dans le groupe adalimumab,
- 111 patients dans le groupe placebo.

Parmi les 226 patients, 47 (20,8 %) ont terminé les 80 semaines de traitement sans rechute et 43 (19,0 %) ont terminé l'étude sans rechute avec une durée de traitement inférieure à 80 semaines, en accord avec le protocole de l'étude, en raison de la survenue de 96 événements du critère principal.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 30 : 16 (14,4 %) dans le groupe adalimumab et de 14 (12,2 %) dans le groupe placebo. Le principal motif d'arrêt de traitement était la survenue d'un événement indésirable (8,7 % vs 6,3 % respectivement dans les groupes adalimumab et placebo).

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables entre les groupes. Les patients inclus étaient âgés de 42,5 ans en moyenne, principalement des femmes (61,1 %). Dans 95,6 % des cas, l'uvéite non infectieuse affectait les deux yeux.

Il s'agissait d'une uvéite non infectieuse intermédiaire pour 20,8 % des patients, postérieure pour 32,3 % et d'une panuvéite pour 45,6 % des patients.

Les étiologies les plus fréquentes (> 10 %) de l'uvéite un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (22,6 %), une sarcoïdose (14,2 %) et une chorioretinopathie de Birdshot (13,3 %). Dans 30,5 % des cas, l'uvéite était idiopathique.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 61,2 mois (5,1 ans). La durée moyenne de la poussée en cours au moment de l'inclusion était de 5,4 mois et un peu plus de la moitié des patients avaient eu au moins 2 poussées au cours des 12 mois précédant l'inclusion (58,4 %).

Les deux groupes de traitement étaient également comparables concernant les caractéristiques de l'uvéite (voir Tableau 2). Dans la majorité des cas le Tyndall cellulaire était de 0 (80,1 % et 78,8 % pour l'œil gauche et l'œil droit respectivement) ou 0,5 + (19,9 % et 21,2 %).

La répartition du grade de hyalite était de grade 0 (69,5 % et 71,2 % pour l'œil gauche et droit respectivement) ou 0,5+ (30,5 % ou 28,8 % pour l'œil gauche et droit respectivement).

Aucun patient ne présentait de lésion vasculaire rétinienne ni chorioretinienne.

Tous les patients avaient reçu une corticothérapie, dont 63 % par prednisone. Par ailleurs, 21,2 % des patients avaient reçu du méthotrexate et environ 18 % de la ciclosporine. A l'inclusion, et en accord avec le protocole de l'étude, 47 % des patients recevaient un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou équivalent pour 15,0 % des patients, ciclosporine pour 11,5 %, méthotrexate pour 14,6 % et azathioprine pour 6,2 % des patients).

Tableau 2 : Caractéristiques de l'uvéïte à l'inclusion (Population ITT – Visual II)

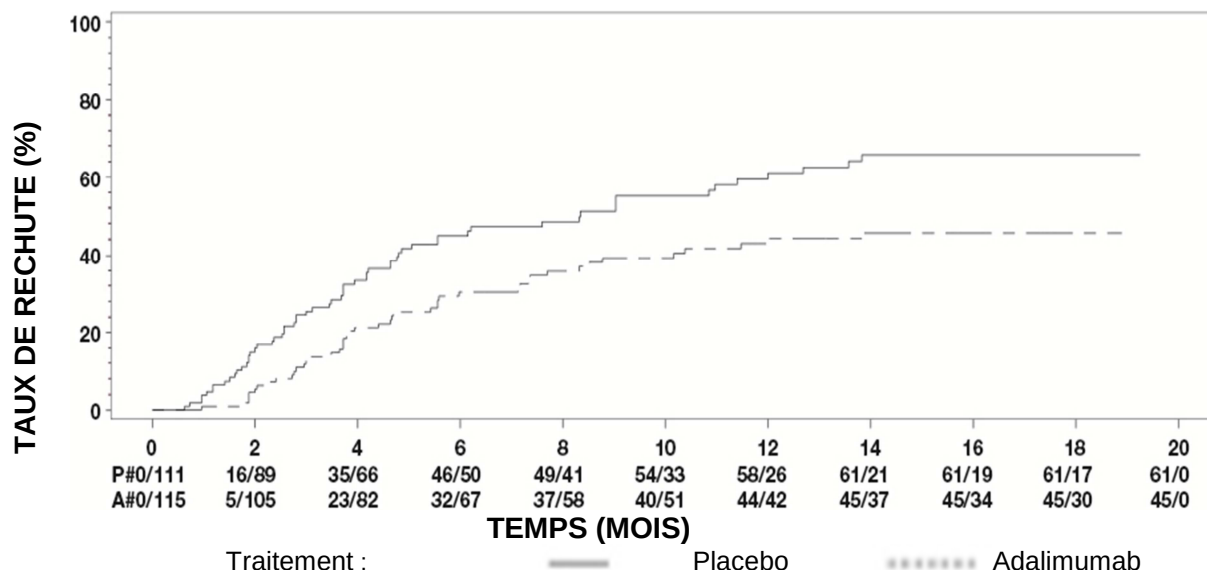
VISUAL II	Placebo (N=111)		Adalimumab (N=115)		Total (N=226)	
	Œil gauche	Œil droit	Œil gauche	Œil droit	Œil gauche	Œil droit
Grade du Tyndall cellulaire en chambre antérieure, n (%)						
0	88 (79,3)	89 (80,2)	93 (80,9)	89 (77,4)	181 (80,1)	178 (78,8)
0,5+	23 (20,7)	22 (19,8)	22 (19,1)	26 (22,6)	45 (19,9)	48 (21,2)
≥1+	0	0	0	0	0	0
Grade de hyalite, n (%)						
0	79 (71,2)	78 (70,3)	78 (67,8)	83 (72,2)	157 (69,5)	161 (71,2)
0,5+	32 (28,8)	33 (29,7)	37 (32,2)	32 (27,8)	69 (30,5)	65 (28,8)
≥1+	0	0	0	0	0	0
Lésion chorioretinienne, n (%)						
Oui	0	0	0	0	0	0
Non	111 (100)	111 (100)	115 (100)	115 (100)	226 (100)	226 (100)
Lésion vasculaire rétinienne, n (%)						
Oui	0	0	0	0	0	0
Non	111 (100)	111 (100)	115 (100)	115 (100)	226 (100)	226 (100)

► Critère de jugement principal

Le délai de survenue de la rechute a été analysé à partir d'une courbe de Kaplan-Meier (voir Figure 2).

Le pourcentage de patients ayant eu une rechute a été plus faible dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (39,1 % versus 55,0 % ; HR = 0,57, IC_{95%} = [0,39 ; 0,84] ; p = 0,004).

La médiane du délai de survenue de la rechute n'a pas été atteinte dans le groupe adalimumab alors qu'elle a été de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Figure 2 : Evolution de la survenue de la rechute (Population ITT – Visual II)

P# = Placebo (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque) ; A# = HUMIRA (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque)

► Critères de jugement secondaires

1. Variation du degré de Tyndall cellulaire en chambre antérieure pour chaque œil, entre l'inclusion 6 et la dernière visite de l'étude

La variation du degré de Tyndall cellulaire entre le meilleur score obtenu entre l'inclusion et la dernière visite de l'étude, a été de +0,41 dans le groupe adalimumab et de +0,57 dans le groupe placebo. La différence observée (-0,14, IC_{95%} = [-0,37 ; 0,08]) n'est pas statistiquement significative.

Selon la procédure d'analyse hiérarchisée, l'adalimumab n'ayant pas montré sa supériorité par rapport au placebo sur ce critère de jugement, les critères suivants (2 à 9) ne sont pas analysés.

8.1.2 Etude observationnelle du Réseau Français Uvéite¹³

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, française, réalisée par le Réseau Français Uvéite, ayant pour objectifs d'analyser les facteurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF α et de comparer l'efficacité de l'infliximab à celle de l'adalimumab chez 160 patients atteints d'uvéite non infectieuse réfractaire, pris en charge entre 2001 et 2013. Le caractère réfractaire de l'uvéite était défini par l'échec à au moins un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, l'échec au traitement correspondant à :

- la présence de lésions actives chorioretiniennes ou vasculaires rétinienne,
-
- **et/ou** la réduction de l'acuité visuelle due à une hyalite ou un œdème maculaire.

Tous les patients inclus avaient reçu l'infliximab ou l'adalimumab aux posologies suivantes pour la prise en charge de leur uvéite :

- infliximab par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 5 à 6 semaines,
- adalimumab par voie sous-cutanée à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines.

Le critère de jugement principal de l'étude était la réponse au traitement, celle-ci pouvant être :

- complète : atteinte d'un Tyndall cellulaire en chambre antérieure et d'une hyalite de grade 0 **ET** régression de la vascularite rétinienne **ET** résolution complète de l'œdème maculaire, obtenus avec des doses de corticoïdes $\leq$ 10 mg/j à 6 mois, **OU**
- partielle : amélioration d'au moins 50 % de l'inflammation **ET/OU** une régression significative de la vascularite rétinienne (i.e. fuite périphérique vasculaire rétinienne asymptomatique) et de l'œdème maculaire **ET** réduction $>$ 50 % de la dose initiale de corticoïdes à 6 mois.

Les critères de jugement secondaire d'efficacité étaient l'épargne cortisonique à 6 et 12 mois par rapport à l'inclusion, la survie sans événement (i.e. sans échec, ni rechute ni événement indésirable grave) et l'acuité visuelle.

Résultats :

Parmi les 160 patients inclus, 98 (61 %) ont reçu l'infliximab et 62 (39 %) l'adalimumab.

A l'inclusion, les patients étaient majoritairement des femmes (61 %), avec un âge médian de 31 ans. L'uvéite était le plus souvent bilatérale (82 %), chronique (90 %) et de type panuvéite (62 %). Les étiologies les plus fréquentes étaient la maladie de Behçet (36 %), l'arthrite juvénile idiopathique (22 %) et les spondylarthropathies (10 %). Dans 14 % des cas, l'uvéite était idiopathique. L'ancienneté médiane du diagnostic était de 51 mois.

Les patients avaient une vascularite rétinienne dans 34 % des cas et un œdème maculaire dans 49 % des cas.

¹³ Vallet H, Seve P, Biard L et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. Arthritis Rheum. 2016 Jun;68:1522-30.

Tous les patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur antérieur. Les plus fréquemment utilisés étaient le méthotrexate (54 %), l'azathioprine (49 %), l'interféron alpha (24 %), le cyclophosphamide (16 %), le mycophénolate mofétil (13 %) et la ciclosporine (11 %). Par ailleurs, au cours de leur traitement par anti-TNF α , 84 % des patients avaient reçu également un corticoïde et 64 % un immunosuppresseur.

Les patients ont été suivis pendant une médiane de 36 mois après l'inclusion du traitement par anti-TNF α .

Critère de jugement principal :

Sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF α (infliximab ou adalimumab), 87 %, 93 % et 95 % ont eu une réponse (complète ou partielle) respectivement après 6, 12 et 24 mois de traitement dont 26 %, 28 % et 29 % de réponse complète. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, le délai médian de réponse était de 2 mois. La fréquence des rechutes était de 7 %, 21 % et 25 % respectivement après 6, 12 et 24 mois de traitement.

En analyse univariée, les facteurs associés à une réponse complète étaient la maladie de Behçet (*Subdistribution Hazard Ratio* [SHR] = 2,78), plus de 5 poussées avant l'initiation du traitement (SHR = 1,90), une dose de corticoïdes > 20 mg/j (SHR = 2,10) et l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en association à l'anti-TNF α (SHR = 0,46). En analyse multivariée, les seuls facteurs prédictifs d'une réponse complète étaient le nombre de poussées avant l'instauration du traitement (SHR = 1,97 ; $p = 0,0045$) et la maladie de Behçet (SHR = 2,52 ; $p = 0,004$).

La comparaison des deux traitements anti-TNF α sur le taux de réponse complète n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre: infliximab et adalimumab (SHR = 0,65 ; IC_{95%} = [0,25 ; 1,71] ; NS).

Critères de jugement secondaires :

Pour l'ensemble des patients traités par anti-TNF α :

- la dose médiane quotidienne de corticoïdes nécessaire a été réduite de 20 mg/j lors de la mise sous traitement, à 10 mg/j à 6 mois et à 7 mg/j à 12 mois ($p < 0,0001$ pour les 2 comparaisons par rapport à la mise sous traitement),
- le taux de survie sans événement a été de 90 %, 70 % et 59 % respectivement à 6, 12 et 24 mois sans différence significative entre adalimumab et infliximab (SHR = 0,55 ; IC_{95%} = [0,28 ; 1,08] ; NS).
- une amélioration de l'acuité visuelle médiane a été observée entre l'inclusion du traitement (0,4 logMAR et 0,3 logMAR pour l'œil droit et gauche respectivement) et le 6^{ème} mois (0,3 et 0,1 logMAR respectivement). Puis l'acuité visuelle s'est stabilisée à 12 mois (0,2 et 0,1 logMAR respectivement) et 24 mois (0,1 et 0,1 logMAR respectivement).

8.1.3 Etude observationnelle du Réseau de la maladie de Behçet¹⁴

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, française, menée par le Réseau Français de la maladie de Behçet ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements anti-TNF α chez 124 patients ayant une maladie de Behçet, avec manifestations oculaires ou extra oculaires sévères et/ou réfractaires, pris en charge entre 2001 et 2013.

Les traitements anti-TNF α étaient prescrits pour inefficacité et/ou effets indésirables sous traitement immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mycophénolate

¹⁴ Vallet H, Riviere S, Sanna A et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients for the French Behçet Network. J of autoimmunity. 2015 (62):67-74

mofétil, et ou ciclosporine et interféron α) et/ou en raison d'une maladie sévère (tels que : vascularite rétinienne, œdème maculaire).

L'infliximab était utilisé par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 4 à 6 semaines et l'adalimumab par voie sous-cutanée à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines.

Seuls sont présentés les résultats dans la population des patients ayant une maladie de Behçet avec uvéite.

Le critère principal d'efficacité était la réponse globale au traitement, celle-ci pouvant être :

- complète : atteinte d'un Tyndall cellulaire en chambre antérieure et d'une hyalite de grade 0 **ET** régression de la vascularite rétinienne **ET** résolution complète de l'œdème maculaire, obtenus avec des doses de corticoïdes ≤ 10 mg/j à 6 mois, **OU**
- partielle : amélioration d'au moins 50 % de l'inflammation **ET/OU** une régression significative de la vascularite rétinienne (i.e. fuite périphérique vasculaire rétinienne asymptomatique) et de l'œdème maculaire **ET** réduction > 50 % de la dose initiale de corticoïdes à 6 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient l'épargne cortisonique à 6 et 12 mois par rapport à l'inclusion et la survie sans rechute.

Résultats :

Parmi les 124 patients inclus dans l'étude, 52 % étaient des femmes. A l'instauration du traitement par anti-TNF α , les patients avaient un âge médian de 35,5 ans. L'ancienneté médiane du diagnostic était de 35,8 mois. Les patients étaient traités avec un immunosuppresseur avant la mise sous anti-TNF α dans 75 % des cas et avaient reçu 2 lignes d'immunosuppresseurs avant de débiter le traitement par anti-TNF α dans 41 % des cas.

Quatre-vingt (64,5 %) patients avec maladie de Behçet avaient une uvéite dont 41 recevaient une corticothérapie en monothérapie et 39 patients en association avec un traitement immunosuppresseur. Cinquante-six patients étaient traités par infliximab et 24 patients par adalimumab.

Critère de jugement principal :

Chez les patients avec maladie de Behçet ayant une uvéite, il a été observé une réponse (complète ou partielle) dans 96,3 % des cas. Le pourcentage de réponses a été de 95,1% quand les anti-TNF α étaient utilisés en 1^{ère} ligne et de 97,4 % quand les anti-TNF α étaient utilisés en 2^{ème} ligne de traitement.

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre l'infliximab et l'adalimumab.

Critère de jugement secondaire :

Les traitements anti-TNF α ont permis une épargne cortisonique, la dose médiane quotidienne de corticoïdes nécessaire passant de 45 mg/j à l'inclusion à 10 mg/j à 6 mois, puis à 7,5 mg/j à 12 mois.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude VISUAL I

Un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 84,7 % des patients du groupe adalimumab et chez 78,6 % des patients du groupe placebo. Il a été considéré comme au moins possiblement lié au traitement chez 40,5 % des patients du groupe adalimumab et chez 31,3 % des patients du groupe placebo.

Les EI jugés au moins possiblement liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- rhinopharyngite (7,2 % versus 0,9 % avec le placebo),
- fatigue (4,5 % versus 1,8 %),
- céphalée (3,6 % versus 0,9 %),
- bronchite (3,6 % versus 0 %),
- arthralgies (2,7 % versus 3,6 %),
- infections respiratoires hautes (2,7 % versus 0,9 %)
- prurit (2,7 % versus 0,9 %),
- douleur au site d'injection (1,8 % versus 2,7 %).

Une infection urinaire a été rapportée chez 6,3 % des patients sous adalimumab versus 0 % dans le groupe placebo. Ces EI n'ont pas été jugés comme au moins possiblement liés au traitement.

Un EI a conduit à l'arrêt du traitement chez 9,9 % des patients sous adalimumab et chez 3,6 % de ceux sous placebo. Ces EI ont été jugés au moins possiblement liés au traitement pour 7 des 11 patients concernés dans le groupe adalimumab (1 cas respectivement de syndrome lupique, de démyélinisation, de tuberculose, de fatigue/malaise, de test positif au complexe de *Mycobacterium Tuberculosis*, de vision floue/acuité visuelle diminuée et de glioblastome) et pour 1 des 4 patients du groupe placebo (1 cas d'hépatite aigüe). Aucun EI en particulier n'a été rapporté chez plus d'un patient.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave possiblement lié au traitement étudié a été de 5,4 % avec l'adalimumab (1 cas respectivement de syndrome lupique, de démyélinisation, de tuberculose, de pneumonie, d'infection respiratoire haute et de glioblastome) et de 1,8 % avec le placebo (1 cas respectivement d'hépatite aigüe et de pyélonéphrite aigüe/sepsis). Le pourcentage d'EI grave possiblement lié à la prednisone a été de 1,8 % dans les deux groupes.

Aucun cas d'événement cardiovasculaire, de maladie pulmonaire interstitielle, de perforation intestinale, de pancréatite, de sclérose latérale amyotrophique, de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, d'erreur liée à l'administration de l'adalimumab, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe et de psoriasis n'a été rapporté au cours de l'étude.

► Etude VISUAL II

Un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 91,3 % des patients du groupe adalimumab et chez 84,2 % des patients du groupe placebo. Il a été considéré comme au moins possiblement lié au traitement chez 55,7 % des patients du groupe adalimumab et chez 45,6 % des patients du groupe placebo.

Les EI jugés au moins possiblement liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- douleur au site d'injection (7,0 % avec l'adalimumab versus 7,9 % avec le placebo),
- rhinopharyngite (5,2 % versus 5,3 %),
- augmentation du taux d'ALAT (5,2 % versus 0 %),
- augmentation du taux d'ASAT (4,3 % versus 0 %),
- céphalées (3,5 % versus 5,3 %),
- infection urinaire (3,5 % versus 3,5 %),
- éruption cutanée au site d'injection (3,5 % versus 0,9 %),
- douleur des extrémités (3,5 % versus 0,9 %),
- infection respiratoire haute (3,5 % versus 0,9 %),
- fatigue (2,6 % versus 4,4 %),
- arthralgies (2,6 % versus 0,9 %),
- dermatite allergique (2,6 % versus 0,9 %),
- paresthésies (2,6 % versus 0,9 %),
- eczéma (2,6 % versus 0 %),
- insomnie (2,6 % versus 0 %)

Un EI a conduit à l'arrêt du traitement chez 8,7 % des patients sous adalimumab et chez 6,1 % de ceux sous placebo. Ces EI ont été jugés au moins possiblement liés au traitement pour 4 des 10

patients concernés dans le groupe adalimumab (1 cas respectivement de test positif au complexe de *Mycobacterium Tuberculosis*, de neutropénie, de stéatose hépatique et de dermatite) et pour 4 des 7 patients du groupe placebo (1 cas respectivement de test positif au complexe de *Mycobacterium Tuberculosis*, d'érythème maculaire, de daltonisme acquis et de dermatite allergique). Aucun EI en particulier n'a été rapporté chez plus d'un patient à l'exception des tests positifs au complexe de *Mycobacterium Tuberculosis* (4 patients [3 dans le groupe adalimumab et 1 dans le groupe placebo]) et des sarcoïdoses pulmonaires (2 patients [1 dans chaque groupe]).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave possiblement lié au traitement étudié a été de 1,7 % avec l'adalimumab (1 cas respectivement de pneumonie à *Legionella* et de neutropénie) et de 1,8 % avec le placebo (1 cas respectivement de crise hypertensive et d'amygdalite). Le pourcentage d'EI grave possiblement lié à la prednisone a été de 0 % dans le groupe adalimumab et de 2,6 % dans le groupe placebo.

Aucun cas d'événement cardiovasculaire, de maladie pulmonaire interstitielle, de perforation intestinale, de pancréatite, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe, d'affection démyélinisante de sclérose latérale amyotrophique, de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, ou d'erreur liée à l'administration de l'adalimumab n'a été rapporté au cours de l'étude.

► Etude observationnelle du Réseau français Uvéite

Au total, 45 patients (28 %) traités par in anti-TNF α ont eu au moins un EI et 20 (12 %) ont eu au moins un EI grave.

Les EI les plus fréquents ont été les infections 18 (11 %), les réactions d'hypersensibilité 10 (6 %), et les néoplasies 4 (2,5 %).

La fréquence des EI graves a été de 16 % chez les patients traités par infliximab et de 6 % chez les patients traités par adalimumab, sans différence significative entre les groupes (SHR = 0,22 ; IC_{95%} = [0,04 ; 1,25] ; NS). A noter, 5 cas d'infection grave avec infliximab vs 0 avec adalimumab, 5 cas de réactions d'hypersensibilité graves avec l'infliximab vs 1 patient avec l'adalimumab et 3 cas de maladies auto-immunes avec l'infliximab versus 1 cas avec l'adalimumab.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR couvrant la période du 01/01/2011 au 31/12/2013.

Au cours de cette période, de nouveaux risques ont été identifiés et ont fait l'objet d'une modification du RCP :

- carcinome des cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau) ;
- neuropathies périphériques
- légionellose
- insuffisance hépatique
- hépatite
- réactions hépatiques graves
- névrite optique
- augmentation de l'incidence des cancers et des infections graves dans les études chez les adultes atteints de maladie de Crohn et traités par l'association HUMIRA/azathioprine/6-mercaptopurine.

8.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants identifiés dans le PGR sont :

- infections graves incluant les diverticulites et les infections opportunistes telles que des infections fongiques invasives, des infections parasitaires, la légionellose et la tuberculose
- réactivation de l'hépatite B
- pancréatite
- lymphomes

- lymphome hépatosplénique à cellule T
- leucémies
- carcinomes cutanés non mélanome
- mélanome
- carcinome des cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau) ;
- maladie démyélinisante
- réactions immunes (incluant des réactions de type lupique et des réactions allergiques) ;
- sarcoïdose
- insuffisance cardiaque congestive
- infarctus du myocarde
- accident cérébrovasculaire
- maladie interstitielle pulmonaire
- embolie pulmonaire
- vascularite cutanée
- syndrome de Stevens-Johnson
- érythème polymorphe
- aggravation ou début de psoriasis
- troubles hématologiques
- perforation intestinale
- sténose du côlon dans la maladie de Crohn
- insuffisance hépatique et autres troubles hépatiques
- élévation des ALT
- hépatite auto-immune.

Les risques importants potentiels sont :

- autres cancers que ceux cités ci-dessus ;
- vascularites non cutanées ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- syndrome de leuco-encéphalopathie réversible postérieure ;
- sclérose latérale amyotrophique ;
- cancer du côlon.

8.2.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu'Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira. Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. »

« Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéïte traités par Humira toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu d'Humira. »

Dans les précautions d'emploi, une attention particulière doit être portée sur le risque d'exacerber ou de développer avec HUMIRA une pathologie démyélinisante du système nerveux central, telle que la sclérose en plaque et la névrite optique, ou une pathologie démyélinisante périphérique telle que le syndrome de Guillain-Barré. Par ailleurs, il y a un lien connu entre les uvéïtes non-infectieuses intermédiaires et les pathologies démyélinisantes. En conséquence, une évaluation neurologique doit être faite chez les patients atteints d'uvéïte non-infectieuse intermédiaire avant

l'instauration du traitement par HUMIRA et régulièrement au cours du traitement pour évaluer la pré-existence ou le développement d'une pathologie démyélinisante centrale.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab (dose d'induction de 80 mg sous-cutanée à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1) ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo chez des adultes atteints d'uvéïte non infectieuse intermédiaire, postérieure ou de panuvéïte non infectieuse ayant une réponse inadéquate à la corticothérapie orale (1^{ère} étude, n = 223) ou ayant une uvéïte inactive corticodépendante (2^{ème} étude, n = 229).

Dans la 1^{ère} étude, tous les patients recevaient 60 mg de corticoïdes par voie orale à J0 et pendant 2 semaines afin d'inactiver l'uvéïte. La corticothérapie, était ensuite réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié et interrompue à la semaine 15. Dans la 2^{ème} étude, la corticothérapie orale en cours, était réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié et interrompue à la semaine 19. Les patients sous corticothérapie locale topique à l'inclusion dans les deux études, la corticothérapie était réduite progressivement selon un protocole pré-spécifié pour être totalement arrêtée à la semaine 9. Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, à dose stable depuis au moins 28 jours avant l'inclusion, pouvaient poursuivre ce traitement pendant toute la durée de l'étude. La durée du traitement était de 80 semaines au maximum ou jusqu'à la survenue de 138 événements de rechute (critère de jugement principal de l'étude) dans la 1^{ère} étude ou 96 événements de rechute dans la 2^{ème} étude si ce nombre d'événements était obtenu avant 80 semaines.

Chez les patients ayant une réponse inadéquate à la corticothérapie orale (n = 217 patients analysés), le pourcentage de patients ayant eu une rechute à partir de la 6^{ème} semaine de traitement a été plus faible dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (54,5 % versus 78,5 % soit une différence de 24,0 % ; HR = 0,50, IC_{95%} = [0,36 ; 0,70] ; p < 0,001).

Le délai médian de la rechute a été plus important dans le groupe adalimumab (5,6 mois) que dans le groupe placebo (3,0 mois).

L'adalimumab a été supérieur au placebo sur les trois premiers critères secondaires de jugement hiérarchisés, soit :

- la variation au niveau de chaque œil entre le meilleur score atteint avant la semaine 6 et la dernière visite de l'étude en termes :
 - d'inflammation de la chambre antérieure mesurée par le Tyndall cellulaire,
 - d'inflammation vitréenne mesurée par la hyalite,
 - de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR)
- le délai d'apparition dans au moins 1 œil d'un œdème maculaire jugé sur l'épaisseur maculaire centrale par tomographie en cohérence optique (OCT) survenant à la semaine 6 ou après la semaine 6.

Chez les patients chez lesquels l'uvéïte était inactive mais corticodépendante (n = 226 patients analysés), le pourcentage de patients ayant eu une rechute a été plus faible dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (39,1 % versus 55,0 % soit une différence de 15,9 % ; HR = 0,57, IC_{95%} = [0,39 ; 0,84] ; p = 0,004).

La médiane du délai de survenue de la rechute n'a pas été atteinte dans le groupe adalimumab alors qu'elle a été de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Aucune différence significative n'a été observée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, c'est-à-dire sur la variation du grade de Tyndall cellulaire en chambre antérieure pour chaque œil, entre l'inclusion et la dernière visite de l'étude. Par conséquent, les critères suivants ne sont pas analysés.

Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance des anti-TNFα (infliximab et adalimumab) ont été évaluées en pratique réelle dans deux études observationnelles rétrospectives, l'une réalisée à partir des données du Réseau Français Uvéïte et l'autre à partir des données du Réseau de la maladie de

Behçet chez des patients pris en charge entre 2001 et 2013 pour leur uvéite non infectieuse. Les patients étaient traités par infliximab (5 mg/kg en IV aux semaines 0,2 et 6 puis toutes les 5-6 semaines) ou par adalimumab (40 mg en SC toutes les 2 semaines).

Dans l'étude du Réseau Français Uvéite, les patients inclus (n = 160) avaient une uvéite non infectieuse réfractaire, c'est-à-dire en échec à au moins un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. Les patients ont été suivis pendant une médiane de 36 mois après l'inclusion du traitement par anti-TNF α . Sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF α (infliximab ou adalimumab), 87 %, 93 % et 95 % ont eu une réponse (complète ou partielle) respectivement après 6, 12 et 24 mois de traitement dont 26 %, 28 % et 29 % de réponse complète. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, le délai médian de réponse était de 2 mois. La fréquence des rechutes était de 7 %, 21 % et 25 % respectivement après 6, 12 et 24 mois de traitement. Aucune différence n'a été mise en évidence entre l'infliximab et l'adalimumab. Le traitement par anti-TNF α a permis d'épargner les corticoïdes avec une dose médiane quotidienne de prednisone/prednisolone réduite de 20 mg/j lors de la mise sous traitement à 7 mg/j à 12 mois ($p < 0,0001$).

Dans l'étude du Réseau de la maladie de Behçet, les patients inclus (n = 124) avaient une uvéite sévère et/ou en échec (inefficacité ou effets secondaires) à un traitement immunosuppresseur. Une réponse (complète ou partielle) a été obtenue dans 96,3 % des cas. Le pourcentage de réponses a été de 95,1% quand les anti-TNF α étaient utilisés en 1^{ère} ligne et de 97,4 % quand les anti-TNF α étaient utilisés en 2^{ème} ligne de traitement. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité entre l'infliximab et l'adalimumab. Les traitements anti-TNF α ont permis une épargne cortisonique, avec une dose médiane quotidienne de corticoïdes réduite de 45 mg/j à l'inclusion à 7,5 mg/j à 12 mois.

On ne dispose pas de données permettant d'établir la durée de traitement ou les modalités d'arrêt de traitement par adalimumab dans cette indication.

La tolérance de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite infectieuse est comparable à celle observée dans les autres indications.

On ne dispose pas de données sur l'efficacité et de tolérance à long terme de l'adalimumab dans cette pathologie nécessitant des traitements longs pouvant durer plusieurs années.

Compte tenu, d'une part, des données d'efficacité en termes de réduction des rechutes par rapport au placebo chez des patients en échec à la corticothérapie orale (50 % de réduction, différence absolue de 24 %) ou chez des patients ayant une uvéite inactive corticodépendante (43 % de réduction, différence absolue de 16 %) dans les études cliniques et, de la confirmation d'une efficacité en pratique réelle chez des patients ayant une uvéite non infectieuse réfractaire, en termes de réponse complète de l'ordre de 30 % à 24 mois, et de fréquence des rechutes (25 %), et d'autre part, des données de tolérance, il est attendu un impact sur la morbidité. Toutefois, du fait de la quantité d'effet observée modérée et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, cet impact peut être qualifié de faible. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, HUMIRA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Une étude d'extension ouverte des études VISUAL I et II est en cours (VISUAL III). Cette étude a pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance à long terme. La fin de cette étude est prévue en mars 2018.

Variations en cours d'instruction à l'EMA :

- Demande d'extension d'indication dans l'hydrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans (soumission à l'EMA le 29/03/2016)

- Demande d'extension d'indication dans le psoriasis chez l'adulte incluant le psoriasis unguéal modéré à sévère (soumission à l'EMA le 31/05/2016).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des uvéites intermédiaires, postérieures ou des panuvéites a pour objectif le traitement l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, au niveau systémique en cas de maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

La corticothérapie orale constitue le traitement de référence dans la mesure où l'uvéite non infectieuse est souvent consécutive à une maladie systémique.

Des traitements locaux corticoïdes aux corticoïdes péri-oculaires ou par injections intravitréennes. Peuvent être utilisés, toutefois, ils sont insuffisants en cas de maladie systémique associée. Seul OZURDEX, dexaméthasone en implant intravitréen, a une AMM dans les uvéites postérieures non infectieuses.

En cas d'échec de la corticothérapie orale, ou en cas de besoin d'épargne cortisonique, des immunosuppresseurs sont associés. Le choix du traitement se fait en fonction de la pathologie sous-jacente. Parmi les immunosuppresseurs utilisés en pratique, seuls la ciclosporine en seconde intention dans les uvéites intermédiaires et postérieures et dans la maladie de Behçet et TEGELINE (Ig G humaines) dans le traitement de la rétinobulbite de Birdshot, ont une AMM.

Sont également utilisés hors AMM, des immunomodulateurs (interféron α) et les traitements systémiques biologiques : anti-TNF α , rituximab (anti CD20), tocilizumab (anti IL-6) et exceptionnellement anakinra (anti IL-1).

En pratique, les anti-TNF α sont utilisés en première intention en association à la corticothérapie orale dans les uvéites non-infectieuses sévères telles que la maladie de Behçet, toutefois, il n'existe pas de données pouvant étayer cette utilisation.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

HUMIRA est un traitement de seconde intention dans l'uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure et la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée, en association ou non à un immunosuppresseur.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'uvéite non infectieuse se caractérise par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle peut se compliquer d'œdème maculaire cystoïde, de cataracte, de glaucome, de décollement de la rétine et conduire à la perte de la fonction visuelle de l'œil.

► HUMIRA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'uvéite non infectieuse.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques validées ayant des indications strictement superposables.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans l'uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure et la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée, en association ou non à un immunosuppresseur.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des uvéites non infectieuses responsables d'une perte visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité,
- d'un besoin médical partiellement couvert,
- mais de sa faible prévalence,
- de la réponse partielle au besoin identifié (impact sur la morbidité faible, pas de données d'efficacité et de tolérance à long terme et absence d'impact démontré sur la qualité de vie),
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

HUMIRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée, et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant eu une rechute à partir de la 6ème semaine ou le 12ème semaine de traitement chez des patients atteints d'uvéïte non infectieuse intermédiaire, postérieure ou de panuvéïte en échec à la corticothérapie ou corticodépendante respectivement,
- de la confirmation de cette efficacité en pratique réelle en termes de réponse complète et de rechute,
- mais de la quantité d'effet modérée,
- des données de tolérance,
- de l'absence de comparateur cliniquement pertinent,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme et de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,

la Commission considère que HUMIRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

010.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA correspondant à l'indication est définie par les patients adultes atteints d'une uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou de panuvéïte, qui ont eu une réponse inadéquate aux corticoïdes ou chez qui le traitement par corticoïde est inapproprié.

Selon les données INSEE au 1^{er} janvier 2016, il y aurait 51 811 374 adultes, en France, tous sexes confondus.

Il n'existe pas de données de prévalence des uvéïtes en France. Une étude finlandaise, seule étude Européenne, a mis en évidence une prévalence des uvéïtes de 75,4 / 100 000 habitants¹⁵, ce qui donnerait une projection d'environ 39 070 patients touchés par cette pathologie, en France.

Les uvéïtes antérieures constituent la localisation la plus fréquente avec environ 80% des cas (45,4 à 62 % des uvéïtes selon que l'étude est réalisée dans des centres spécialisés ou jusqu'à 90 % dans le cadre d'une pratique d'ophtalmologie générale)^{16,17,18,19,20,21}. Les uvéïtes intermédiaires, postérieures et panuvéïtes représentent les 20 % restants, soit une projection d'environ 7 810 patients ; en considérant que 100 % des patients atteints d'uvéïte du segment postérieur sont diagnostiqués (avis d'experts Français).

¹⁵ Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H et al. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. Acta Ophthalmol Scand. 1997 Feb;75(1):76-81.

¹⁶ Jakob E, Reuland MS, Mackensen F et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center - analysis of 1916 patients. J Rheumatol. 2009 Jan;36(1):127-36.

¹⁷ Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. Medicine (Baltimore). 2001 Jul;80(4):263-70.

¹⁸ Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophthalmol 1996, 114 : 593-599.

¹⁹ Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C et al. Uveitis and systemic disease. Br J Ophthalmol 1992, 76 : 137-141.

²⁰ Smit RL, Baarsma GS. Epidemiology of uveitis. Curr Opin Ophthalmol 1995, 6 : 57-61.

²¹ McCannel CA et al., Causes of Uveitis in the general practice of ophtalmomlogy. UCLA Community-based Uveitis Study Group. Am J Ophtalmol 1996, 121 : 35-46.

Les uvéites non infectieuses, dans les pays occidentaux, représentent environ 70 % des uvéites¹⁸, soit environ 5 470 patients en France.

Environ 50 % de ces patients relèvent d'un traitement systémique (les 50 % restants sont non traités soit parce que le stade de sévérité ne le justifie plus, soit parce qu'ils sont non répondeurs connus, ou bénéficient d'un traitement local péri- ou intraoculaire), soit environ 2 735 patients (avis d'experts).

Parmi ces derniers, 30 % ne sont pas suffisamment bien équilibrés sous traitement corticoïde + /- immunosuppresseur, et sont éligibles à une biothérapie, soit environ **820 patients** (avis d'experts).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.