



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2011

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 362 230-5)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 378 014-5)

Laboratoire ABBOTT FRANCE

Adalimumab

Code ATC : L04AB04 (anti-TNF)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie et en médecine interne.

Date de l'AMM : 08 septembre 2003 (procédure centralisée)

Date des rectificatifs d'AMM :

- 1^{er} juillet 2010 (modification du libellé d'indication dans la maladie de Crohn)
- 18 mars 2011 (modification de l'indication et de la posologie dans l'arthrite juvénile idiopathique)

Médicament d'exception

Motif de la demande :

- Modification des conditions d'inscription dans l'indication arthrite juvénile idiopathique (AJI). L'indication n'est plus restreinte à l'adolescent de 13 à 17 ans mais a été élargie aux enfants et adolescents âgés de 4 à 12 ans
- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités d'une nouvelle présentation réservée à l'usage pédiatrique (avis distinct)
- Modification des conditions d'inscription dans l'indication maladie de Crohn (suppression de l'obligation d'associer des corticoïdes lors de l'induction du traitement par HUMIRA).
- Mise à jour de la Fiche d'information thérapeutique

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adalimumab

1.2. Indications

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Ancien libellé :

« HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 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. »

Nouveau libellé faisant l'objet de la demande :

« HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de **4 à 17 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, cf. RCP). **HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.** »

Remarque : la tranche d'âge désormais visée par l'indication d'HUMIRA dans l'AJI est identique à celle d'ENBREL.

Maladie de Crohn

Ancien libellé :

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Pour le traitement d'induction, HUMIRA doit être administré en association avec des corticoïdes. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. »

Nouveau libellé faisant l'objet de la demande :

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Remarque : le libellé d'HUMIRA est désormais identique à celui de REMICADE à l'exception de l'indication dans la forme fistulisée de la maladie de Crohn.

Autres indications non concernées par cette évaluation :

« 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 en association au méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

HUMIRA est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes 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 et améliore les capacités fonctionnelles.

Spondylarthrite ankylosante

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

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 PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. »

1.3. Posologie

« Le traitement par HUMIRA doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de **l'arthrite juvénile idiopathique**, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, **de la maladie de Crohn** ou du psoriasis. 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.

Posologie relative à la modification du libellé d'indication dans l'AJI :

AJI chez l'enfant de 4 à 12 ans :

« La posologie recommandée pour les patients âgés de 4 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire 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 d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids (tableau 1).

Tableau 1. Posologie en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids de l'enfant pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Des données limitées sont disponibles sur le traitement par HUMIRA chez les enfants d'un poids inférieur à 15 kg. »

AJI chez l'adolescent âgé de 13 à 17 ans

Pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle de l'adolescent. Un stylo de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg sont également disponibles pour ces patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

Pour l'ensemble des patients avec une arthrite juvénile idiopathique traités par HUMIRA, 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.

Maladie de Crohn :

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'HUMIRA est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par HUMIRA et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, HUMIRA pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'HUMIRA toutes les semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais

Remarque : aucune modification n'a été apportée à la posologie d'HUMIRA dans la maladie de Crohn.

Pour les autres indications déjà évaluées par la commission se référer au RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
 L04 : Immunosuppresseurs
 L04A : Immunosuppresseurs
 L04AB : Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alfa (TNF alfa)
 L04AB04 : adalimumab

2.2. Arthrite juvénile idiopathique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Un seul autre anti-TNF est indiqué à partir de 4 ans dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique : ENBREL 25 mg (étanercept) poudre et solvant pour solution injectable et seringue pré-remplie (SMR important, ASMR II - avis du 02 octobre 2002)

Tableau 1 : Tableau comparatif Humira® et Enbrel® dans l'AJI polyarticulaire

	Humira®	Enbrel®
Indication AJI	- AJI polyarticulaire active - 4 à 17 ans - En cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. <ul style="list-style-type: none"> • en association avec MTX • en monothérapie (sans MTX) en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée. 	- AJI polyarticulaire active - 4 à 17 ans - En cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au MTX <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie (sans MTX)
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Posologie	De 4 à 12 ans : 24 mg/m ² de surface corporelle (maximum de 40 mg) toutes les deux semaines, Pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans, 40 mg toutes les 2 semaines,	0,4 mg/ kg 2 fois par semaine (25 mg maximum par injection)

Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments ayant une AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique :

- ORENCIA (abatacept) : immunosuppresseur sélectif agissant par modulation sélective de la costimulation des Lymphocytes T est également indiqué en association au méthotrexate dans le traitement de l'AJI polyarticulaire de l'enfant à partir de 6 ans qui n'a pas répondu à un traitement de fond incluant au moins un anti-TNF (SMR important et ASMR V dans la stratégie avis de la Commission de la Transparence du 05 janvier 2011).
- ROACTEMRA (tocilizumab) dispose d'une AMM dans l'AJI à partir de 2 ans mais n'a pas encore été évalué par la Commission de la Transparence
- le méthotrexate (MTX); spécialités METHOTREXATE BELLON, METOJECT, LEDERTHREXATE®
- Corticothérapie locale (HEXATRIONE)

2.3. Maladie de Crohn

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Un seul autre anti-TNF est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn de l'adulte : REMICADE (infliximab) perfusion IV.

Tableau 2. Comparatif des indications d'HUMIRA et de REMICADE dans la maladie de Crohn

	Humira®	Remicade
Indication maladie de Crohn adulte	HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients 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. Traitement de la maladie de Crohn active <u>fistulisée</u> , chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).
Indication maladie de Crohn enfant	Non	Remicade est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 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. Remicade a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments ayant une AMM dans la maladie de Crohn sévère :

- Azathioprine
- Corticoïdes fortes doses (voie orale/voie IV)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Arthrite juvénile idiopathique

Contexte :

En 2008, l'extension d'indication d'HUMIRA (à la dose fixe de 40 mg toutes les deux semaines) dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) avait été restreinte par l'EMA à la tranche d'âge comprise entre 13 et 17 ans en raison de données insuffisantes pour préconiser une dose fixe et de l'absence d'une présentation permettant l'administration d'une dose adaptée à la surface corporelle comme évaluée dans la seule étude clinique d'efficacité disponible.

Après avoir développé une nouvelle présentation pédiatrique avec une seringue graduée permettant le prélèvement de la quantité nécessaire en fonction de la surface corporelle, le laboratoire a sollicité la modification de l'indication remboursable des spécialités HUMIRA stylo et seringue-pré-remplie (extension à l'enfant de 4 à 12 ans) et l'inscription de la nouvelle présentation pédiatrique.

Cette extension de l'indication aux enfants de 4 à 12 ans a été effectuée sur la base des résultats principaux de l'étude DE038 précédemment évaluée par l'EMA en 2008 et par la Commission de la Transparence en 2009. Aucune autre étude clinique n'a été versée au dossier. Seuls, des résultats complémentaires, issus d'une analyse intermédiaire de la phase d'extension ouverte de l'étude DE038 ont été fournis et sont décrits ci-après.

L'AMM des autres présentations HUMIRA 40 mg stylo et seringue pré-remplis (bien que ne permettant pas une administration de la dose en fonction de la surface corporelle) a été élargie aux enfants âgés entre 4 et 12 ans pour des raisons de commodité d'emploi chez les enfants de cette tranche d'âge qui nécessiteraient en raison de leur surface corporelle une dose fixe 0,8 ml soit 40 mg (cf. tableau de posologie ci-après).

Tableau 3. Posologie d'HUMIRA dans l'AJI

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

Rappel des données de l'étude DE038¹ évaluée par la Commission de la Transparence 24 juin 2009 :

« L'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de l'AJI a été évaluée dans une étude clinique versus placebo (DE038). Les patients ont été répartis en deux strates : « avec MTX » et « sans MTX ». L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité en termes d'efficacité d'HUMIRA en monothérapie (sans MTX) par rapport au placebo.

¹ Daniel J. Lovell et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2008 ;359 :810-20.

*American College of rheumatology

L'étude a comporté 3 phases.

Au cours de la 1^{ère} phase de l'étude de pré-inclusion, 171 patients âgés de 4 à 17 ans (102 patients de 4-12 ans et 69 de 13-17 ans) ont été traités en ouvert durant 16 semaines par HUMIRA 24 mg/m² toutes les 2 semaines (dose maximale de 40 mg). La proportion de patients répondeurs ACR 30 pédiatrique² a été de 74,4 % dans la strate HUMIRA « sans MTX » et 94,1% dans la strate HUMIRA « avec MTX ».

Parmi les 144 patients répondeurs à S16, 133 ont été inclus dans la 2^{ème} phase en double-aveugle, pour recevoir soit HUMIRA 24 mg/m² toutes les 2 semaines (dose maximale de 40 mg) soit un placebo dans chacune des strates.

La proportion de patients ayant une poussée inflammatoire³ à la semaine 32 dans la strate sans MTX (critère principal de l'étude) a été significativement moins importante dans le groupe HUMIRA sans MTX (13/30, 43,3%) que dans le groupe placebo (20/28, 71,4%), $p = 0,031$. La proportion de patients ayant une poussée inflammatoire à la semaine 32 dans la strate avec MTX (critère secondaire) a été significativement moins importante dans le groupe HUMIRA + MTX (14/38, 36,8%) que dans le groupe placebo + MTX (24/37, 64,9%), $p = 0,015$. Cependant, compte tenu de la méthodologie de l'étude, une surestimation de la quantité d'effet d'HUMIRA ne peut être exclue. »

Nouvelles données cliniques issues de la phase d'extension ouverte de l'étude DE038 : résultats intermédiaires à 176 semaines (plus de 3 ans et demi)

La Commission de la transparence avait regretté l'absence de données d'efficacité à long terme dans cette population pédiatrique et avait pris note d'une étude d'extension ouverte à 5 ans en cours. Seuls les résultats intermédiaires à 16 semaines étaient disponibles au moment de l'évaluation de 2009.

Pour rappel, l'objectif de cette période était d'évaluer le maintien de l'efficacité et le profil de tolérance d'HUMIRA à long terme. Les patients ayant complété les 32 semaines de la période en double aveugle ou ayant eu une poussée inflammatoire durant cette période pouvaient être inclus dans cette phase d'extension qui a comporté deux sous-périodes :

- une période pendant laquelle les patients (n=128) ont reçu une dose variable d'HUMIRA en fonction de la surface corporelle : 24 mg/m² de surface corporelle en SC toutes les 2 semaines (dose maximale de 40 mg) pendant au maximum 136 semaines et,
- une autre au cours de laquelle ils (n=106) ont reçu suite à un amendement au protocole une dose fixe en fonction du poids : 20 mg en SC toutes les 2 semaines si poids < 30 kg et 40 mg si poids ≥ 30 kg pendant une durée maximale de 240 semaines (5 ans) ou de 2 mois après l'obtention de l'AMM d'HUMIRA dans l'AJI dans leur pays.

L'analyse finale était prévue à la 224^{ème} semaine de la sous-période à dose fixe. Des analyses intermédiaires ont été effectuées.

Résultats :

La totalité des 128 patients ayant terminé la période double aveugle a été incluse dans la 1^{ère} sous-période « dose en fonction de la surface corporelle » de la phase d'extension. Sur ces 128 patients, 22 ont arrêté prématurément le traitement pour les raisons suivantes :

- retrait de consentement (n=9 ; 7,0%),
- manque d'efficacité (n=4 ; 3,1%),

2 La réponse ACR pédiatrique 30 correspondait à l'amélioration d'au moins 30% par rapport aux valeurs initiales de 3 des 6 composants et à l'aggravation d'au maximum un composant du score ACR pédiatrique. Les 6 composants étaient les suivants :

- évaluation globale de la sévérité de la maladie par le médecin (sur échelle visuelle analogique EVA 0 - 100 mm)
- évaluation globale du bien-être général du patient par le parent (sur EVA 0 - 100 mm)
- capacités fonctionnelles du patient (Disability index of Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ)
- nombre d'articulations actives
- nombre d'articulations à mobilité réduite
- CRP (Protéine C Réactive)

3 La poussée inflammatoire était définie par :

- une aggravation d'au moins 30% du score d'au moins 3 des 6 composants du critère « ACR pédiatrique » et,
- la présence d'au moins 2 articulations actives et,
- une amélioration ≥ 30% d'au maximum 1 composant du critère « ACR pédiatrique » sur les 6.

- événement indésirable (n=2 ; 1,6%),
- violation de protocole (n=1 ; 0,8%),
- autres raisons (n=6 ; 4,7%).

L'analyse de l'efficacité d'HUMIRA durant cette 1^{ère} phase d'extension a porté sur les patients ayant reçu au moins une dose en fonction de la surface corporelle entre la semaine 32 et la semaine 136 de l'étude. La durée médiane de traitement des patients pendant cette phase n'a pas été précisée. Les données d'efficacité sont présentées à la semaine 104 (tableau 4), les effectifs de patients ayant terminé 120 ou 136 semaines de traitement étant très faibles (17 patients à la semaine 120 et 5 patients à la semaine 136).

Au total, 106 patients ont été inclus dans la 2^{ème} sous-période ouverte à dose fixe. L'analyse finale était prévue à la 224^{ème} semaine mais seule une analyse intermédiaire à la semaine 176 était disponible au moment de la soumission du dossier de demande de modification de l'indication d'HUMIRA dans l'AJI.

A 176 semaines, 43 patients avaient arrêté le traitement pour les raisons suivantes :

- perdus de vue (n=13 ; 12,3%) ;
- retrait de consentement (n=9 ; 8,5%)
- événement indésirable (n=4 ; 3,8%)
- manque d'efficacité (n=3 ; 2,8%)
- violation de protocole (n=2 ; 1,9%)
- autres raisons (n=12 ; 11,3%)

L'analyse à la 176^{ième} semaine a porté sur les 38 patients pour lesquels il n'y avait aucune donnée manquante (tableau 4).

Tableau 4. Analyse du taux de réponse ACR pédiatrique 30 en fonction des différents groupes de patients au cours de la période d'extension ouverte « dose en fonction de la surface corporelle –DSC » et « dose fixe - DF »

ACR 30 Période « DSC » et « DF »	Avec MTX		Sans MTX	
	Humira [®] avec MTX (Dose inchangée ou diminuée) (n=28) N1/N2* (%)	Humira [®] avec MTX (Dose augmentée) (n=31) N1/N2* (%)	Humira [®] sans MTX (Dose inchangée ou diminuée) (n=25) N1/N2* (%)	Humira [®] sans MTX (Dose augmentée) (n=22) N1/N2* (%)
Semaine -120 Période C « DSC »	10/10 (100.0%)	6/6 (100.0%)	5/7 (71.4%)	3/3 (100.0%)
Semaine -104 Période C « DSC »	16/18 (88.9%)	8/9 (88.9%)	10/10 (100.0%)	8/8 (100.0%)
Semaine - 88 Période C « DSC »	22/23 (95.7%)	22/24 (91.7%)	14/15 (93.3%)	13/13 (100.0%)
Semaine - 72 Période C « DSC »	23/23 (100.0%)	26/27 (96.3%)	20/20 (100.0%)	18/18 (100.0%)
Semaine - 56 Période C « DSC »	23/23 (100.0%)	30/30 (100.0%)	21/22 (95.5%)	19/20 (95.0%)
Semaine -40 Période C « DSC »	20/22 (90.9%)	25/28 (89.3%)	22/23 (95.7%)	18/20 (90.0%)
Semaine - 24 Période C « DSC »	24/24 (100.0%)	22/26 (84.6%)	23/23(100.0%)	20/21 (95.2%)
Semaine - 8 Période C « DSC »	16/16 (100.0%)	28/29 (96.6%)	24/24 (100.0%)	15/17 (88.2%)
Baseline Période C « DF »	24/24 (100.0%)	29/29 100.0%)	24/24 (100.0%)	20/21 (95.2%)
Semaine + 12 Période C « DF »	1/1 (100.0%)	25/27 (92.6%)	2/2 (100.0%)	16/18 (88.9%)
Semaine + 16	23/24 (95.8%)	28/29 (96.6%)	23/24 (95.8%)	18/19 (94.7%)

Période C « DF »				
Semaine + 32 Période C « DF »	22/22 (100.0%)	28/29 (96.6%)	22/23 (95.7%)	18/18 (100.0%)
Semaine + 48 Période C « DF »	20/22 (90.9%)	27/29 (93.1%)	23/23 (100.0%)	17/17 (100.0%)
Semaine + 64 Période C « DF »	22/22 (100.0%)	28/29 (96.6%)	19/20 (95.0%)	17/17 (100.0%)
Semaine + 80 Période C « DF »	20/22 (90.9%)	26/28 (92.9%)	19/19 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Semaine + 96 Période C « DF »	17/19 (89.5%)	24/26 (92.3%)	18/18 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Semaine + 112 Période C « DF »	16/16 (100.0%)	23/25 (92.0%)	16/16 (100.0%)	15/15 (100.0%)
Semaine + 128 Période C « DF »	13/13 (100.0%)	23/24 (95.8%)	15/15 (100.0%)	11/11 (100.0%)
Semaine + 144 Période C « DF »	8/8 (100.0%)	20/21 (95.2%)	13/13 (100.0%)	7/7 (100.0%)
Semaine + 160 Période C « DF »	7/7 (100.0%)	19/19(100.0%)	9/9 (100.0%)	6/6 (100.0%)
Semaine + 176 Période C « DF »	5/5 (100.0%)	19/20 (95.0)%	7/7 (100.0%)	6/6 (100.0%)
Semaine + 192 Période C « FD »	1/1 (100.0%)	3/3 (100.00%)		2/2 (100.0%)

*N1 = nombre de patients répondants ; N2 = nombre de patients sans données manquantes

Au total, ces données issues d'analyses intermédiaires de la phase d'extension ouverte de l'étude DE038 et effectuées sur de faibles effectifs sont limitées : seuls 5 patients ont été traités jusqu'à 136 semaines avec une dose en fonction de la surface corporelle et 38 patients à 176 semaines avec une dose fixe d'HUMIRA. A 192 semaines l'effectif n'était que de 6 patients.

Compte tenu de ces données, la Commission de la Transparence avait souhaité en 2009 être destinataire des résultats de l'étude d'évaluation en vie réelle de l'efficacité et de la tolérance à long terme d'HUMIRA demandée par l'EMA (registre STRIVE) dans le cadre du Plan de Gestion des Risques. Selon les informations transmises par le laboratoire, ce registre qui prévoit un suivi des patients pendant 10 ans a été mis en place en 2009 aux Etats-Unis et en Europe et ne concerne que les patients âgés de 13 à 17 ans. Il est prévu d'inclure 800 patients qui seront répartis en deux bras :

- patients traités avec HUMIRA (en monothérapie ou en association au MTX) : le nombre de patients à inclure est d'environ 500.
- patients traités avec MTX sans HUMIRA : le nombre de patients à inclure est d'environ 300 patients (ce groupe est considéré comme le groupe de référence).

Au 16 mars 2011, un total de 398 patients a été inclus dont 5 patients en France (la mise en place de cette étude en France a été plus tardive / avis de la CNIL obtenu en janvier 2010).

Lors de la précédente évaluation en 2009, la Commission avait conclu qu'aucun signal de tolérance n'avait été noté au cours de l'étude clinique dans la population d'enfants et d'adolescents traités par rapport au profil de tolérance déjà connu d'HUMIRA chez les adultes. Comme chez les adultes, les effets indésirables les plus fréquents avaient été les infections et les réactions au site d'injection. Aucun cas de décès, cancer, insuffisance cardiaque congestive, d'infections opportunistes n'avait été rapporté. Cependant, les données de tolérance à long terme étaient limitées dans la population pédiatrique.

Les données issues de la période d'extension ouverte (allant jusqu'à 176 semaine de la période dose fixe) n'ont mis en évidence aucun effet indésirable inattendu. La durée maximale d'exposition à HUMIRA a été de 6,65 ans. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections (115,4 événements pour 100 patients-année) et les réactions au point d'injection (54 événements pour 100 patients-année). Le nombre d'interruptions de traitement pour cause d'événements indésirables liés au traitement a été faible de 4/106 au cours de la période d'extension à dose fixe mais il y a eu beaucoup de retrait de consentement et de perdus de vue. Les données post-commercialisation d'HUMIRA dans

l'AJI restent limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la population pédiatrique ont été : les troubles généraux et réactions au site d'administration et les affections gastro-intestinales. Aucun effet indésirable inattendu n'a été notifié.

3.2. Maladie de Crohn

Contexte :

En 2007, lors de l'AMM initiale, l'analyse combinée de deux études cliniques (CLASSIC I et GAIN) avait montré une efficacité statistiquement supérieure d'HUMIRA à la semaine 4 chez les patients traités de manière concomitante par des corticoïdes par rapport à ceux qui n'en recevaient pas (40,3% de patients en rémission clinique à S4 dans le groupe HUMIRA + corticoïdes versus 8,2% dans le groupe placebo + corticoïdes, 19% de patients en rémission clinique à S4 dans le groupe HUMIRA sans corticoïdes versus 9,2% dans le groupe placebo sans corticoïdes). D'où l'ajout de la mention suivante dans le libellé d'indication : « Pour le traitement d'induction, HUMIRA doit être administré en association avec des corticoïdes. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. »

En juillet 2010, sur la base d'analyses post-hoc de 4 études (dont 3 déjà évaluées par la Commission de la Transparence) : CLASSIC I, GAIN, CHARM, EXTEND, ne montrant pas de différence statistique en termes d'efficacité entre les patients traités de manière concomitante par corticoïdes et ceux qui ne l'étaient pas, l'EMA a supprimé l'obligation d'associer HUMIRA à des corticoïdes durant la phase d'induction du traitement.

Présentation des données :

Seule l'étude EXTEND n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en 2007. Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité d'HUMIRA sur la cicatrisation des muqueuses chez 135 patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère. L'étude a comporté une période ouverte d'induction de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont tous été traités par HUMIRA 40 mg. Puis les patients ont été inclus dans la phase double aveugle jusqu'à la semaine 52 pour recevoir soit HUMIRA soit le placebo. Ont été inclus des patients naïfs d'anti-TNF et traités par corticoïdes à dose stable depuis au moins 2 semaines (prednisone 40 mg/j). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le critère principal : proportion de patients sans ulcération des muqueuses à la semaine 12) entre HUMIRA (17/62 ; 27,4%) et le placebo (8/62 ; 13,1%).

Résultats des analyses post-hoc des données des études EXTEND, CHARM, GAIN et CLASSIC I

L'objectif de ces analyses était d'évaluer l'effet de la prise concomitante de corticoïdes sur le taux de rémission clinique et de réponse à la semaine 4 durant la phase d'induction thérapeutique d'HUMIRA.

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées chez les patients ayant une maladie sévère selon pathologie définie par un score CDAI⁴ > 300 et en fonction des doses d'induction reçues. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les

4 Crohn's Disease Activity Index : mesure standard de l'efficacité du traitement évaluant les signes et symptômes de la maladie. Il comprend 8 composants : le nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien être général, les autres éléments liés à la maladie (fistules, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéique, l'hématocrite et le poids. Le score s'échelonne de 0 à 600. Le patient est considéré rémission lorsque son score CDAI est inférieur à 150 et qu'il y a une réponse clinique lorsqu'on observe une chute du score CDAI supérieure ou égale à 70 ou a 100
CDAI <150 : MC inactive (rémission)
150 < CDAI < 300 : poussées minimes ou modérées
300 < CDAI < 450 : poussées sévères
CDAI > 450 : poussées très sévères (MC sévère)
220 < CDAI < 450 : MC modérée à sévère

critères rémission clinique (CDAI <150) et de réponse clinique (CR-70 et CR-100)⁵ à la semaine 4 entre les patients traités par corticoïdes et ceux qui ne l'étaient pas :

- dans le sous-groupe des patients des études EXTEND, CLASSIC I et GAIN qui ont reçu une dose d'induction de 160 mg à la semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2 (cf. tableau 5)

Tableau 5. Taux de rémission et de réponse clinique chez les patients atteints de maladie de Crohn sévère à la semaine 4 (Groupe de patients 160 mg/80 mg, études EXTEND, CLASSIC I et GAIN)

	Patients C-	Patients C+	
Sévère	N = 142	N = 54	P
Rémission clinique à la semaine 4, n (%)	28 (19,7)	12 (22,2)	NS
Réponse clinique à la semaine 4, n (%)			
CR-70	91 (64,1)	35 (64,8)	NS
CR-100	74 (52,1)	29 (53,7)	NS

C- = Pas de prise concomitante de corticoïdes ; C+ = Prise concomitante de corticoïdes

La rémission clinique fut définie pour un CDAI < 150 ; CR-70 est définie comme une baisse du CDAI \geq 70 par rapport à l'inclusion ; CR-100 est définie comme une baisse du CDAI \geq 100 par rapport à l'inclusion

- dans le sous-groupe des patients des études CLASSIC I et CHARM qui ont reçu une dose d'induction de 80 mg à la semaine 0 suivie d'une dose de 40 mg à la semaine 2 (cf. tableau 6)

Tableau 6. Taux de rémission et de réponse cliniques chez les patients atteints de maladie de Crohn sévère à la semaine 4 (Groupe de patients 80mg/40mg, étude CLASSIC I et CHARM)

	Patients S-	Patients S+	
Sévère	N= 287	N = 200	P
Rémission clinique à la semaine 4, n (%)	51 (17,8)	30 (15,0)	NS
Réponse clinique à la semaine 4, n (%)			
CR-70	170 (59,2)	125 (62,5)	NS
CR-100	140 (48,8)	103 (51,5)	NS

C- = Pas de prise concomitante de corticoïdes ; C+ = Prise concomitante de corticoïdes

La rémission clinique fut définie pour un CDAI < 150 ; CR-70 est définie comme une baisse du CDAI \geq 70 par rapport à l'inclusion ; CR-100 est définie comme une baisse du CDAI \geq 100 par rapport à l'inclusion

3.3. Autres modifications du RCP

De nouveaux effets indésirables ont été ajoutés : embolie pulmonaire, érythème polymorphe, alopecie, diverticulite, épanchement pleural (rectificatifs AMM du 29 avril 2010 et 31 août 2010).

Des mentions ont été ajoutées au RCP relatives à :

- l'augmentation du risque de tumeurs malignes chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF et l'augmentation du risque de leucémie chez les patients traités par anti-TNF (rectificatif AMM du 3 mars 2010)
- l'augmentation du risque d'infections chez les patients âgés traités par anti-TNF (rectificatif AMM du 2 juin 2010)

3.4. Conclusion

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

La mise à disposition d'une nouvelle présentation réservée à l'usage pédiatrique permettant l'administration d'une dose en fonction de la surface corporelle a permis d'étendre l'utilisation d'HUMIRA dans l'AJI aux enfants âgés de 4 à 12 ans. L'AMM des autres présentations

⁵ Variation respectivement de 70 ou 100 points du CDAI par rapport à la valeur initiale

HUMIRA 40 mg stylo et seringue pré-remplis (bien que ne permettant pas une administration de la dose en fonction de la surface corporelle) a également été élargie aux enfants âgés entre 4 et 12 ans en raison de leur commodité d'emploi chez les enfants de cette tranche d'âge qui nécessiteraient en raison de leur surface corporelle une dose fixe 0,8 ml soit 40 mg.

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance présentées sont issues d'analyses intermédiaires de la phase d'extension ouverte de l'étude DE038 déjà évaluée par la Commission de la Transparence. Elles suggèrent le maintien de l'efficacité d'HUMIRA en termes de réponse ACR pédiatrique mais étaient limitées en raison des arrêts de traitement et d'effectifs suivis faibles (seuls 5 patients ont été traités jusqu'à 136 semaines avec une dose en fonction de la surface corporelle et 38 patients à 176 semaines avec une dose fixe d'HUMIRA. A 192 semaines, l'effectif n'était que de 6 patients).

Aucun effet indésirable inattendu n'a été mis en évidence au cours de cette période d'extension ouverte. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections (115,4 événements pour 100 patients-années) et les réactions au point d'injection (54 événements pour 100 patients-années). Le nombre d'interruptions de traitement pour cause d'événements indésirables liés au traitement a été faible de 4/106 au cours de la période d'extension à dose fixe mais il y a eu beaucoup de retrait de consentement et de perdus de vue. Les données post-commercialisation d'HUMIRA dans l'AJI restent limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la population pédiatrique ont été : les troubles généraux et réactions au site d'administration et les affections gastro-intestinales. Aucun effet indésirable inattendu n'a été notifié.

Maladie de Crohn

Compte tenu des résultats d'analyses en sous groupes, réalisées chez les patients ayant une maladie de Crohn sévère (CDAI>300) et selon la dose d'induction thérapeutique d'HUMIRA reçue (80/40 mg ou 160/80 mg) au cours de 4 études, qui n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur les critères de rémission clinique (CDAI <150) et de réponse clinique (CR-70 et CR-100)⁶ à la semaine 4 entre les patients traités par corticoïdes et ceux qui ne l'étaient pas, la mention relative à l'obligation d'associer HUMIRA à des corticoïdes lors de la phase d'induction thérapeutique a été supprimée du libellé d'indication.

Cette modification n'est pas de nature à modifier l'évaluation précédente de la Commission de la Transparence (avis du 24 octobre 2007).

Au total, dans ces deux indications, comme lors des évaluations précédentes (24 juin 2009 et 24 octobre 2007), la Commission de la Transparence regrette l'absence d'étude comparative versus ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique et versus REMICADE dans la maladie de Crohn, qui ne permet pas de situer HUMIRA par rapport à ces médicaments.

⁶ Variation respectivement de 70 ou 100 points du CDAI par rapport à la valeur initiale

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Arthrite juvénile idiopathique chez les patients âgés de 4 à 12 ans :

4.1. Service médical rendu

L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines⁷. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

HUMIRA est un traitement à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie orpheline fait partie intégrante des priorités de santé publique (plan « maladies rares », médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles de l'essai, il est attendu de la spécialité HUMIRA un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités qui peut être considéré au mieux comme faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité HUMIRA dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont un traitement de deuxième intention (après échec des médicaments de fond classiques dont le méthotrexate).

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 4 à 12 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{7, 8, 9}

Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

7 C.Job deslandre , AM Prieur. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

8Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology 2001 ; 40 (11) : 1309-12

9 Hashkes PJ, Laxer RM et al. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294(13) : 1671-84

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF : adalimumab et étanercept, sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond :

- chez les enfants à partir de 4 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au MTX (ENBREL – étanercept),
- chez les enfants à partir de 4 ans ayant eu une réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond classiques (HUMIRA – adalimumab). Il doit être utilisé de préférence en association avec le MTX mais peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Une présentation adaptée à l'usage pédiatrique notamment pour les enfants âgés de moins de 13 ans sera mise à disposition et fait l'objet d'un avis distinct de la Commission de la Transparence. HUMIRA n'a pas été évalué chez l'enfant de moins de 4 ans.

HUMIRA constitue une alternative à ENBREL dans la prise en charge des AJI. En l'absence de données comparatives, sa place par rapport à ENBREL reste à définir.

4.4. Population cible

La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants¹⁰. Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1er janvier 2011, 6 935 773 enfants âgés de 4 à 12 ans. La population de patients âgés de 4 à 12 ans atteinte d'arthrite juvénile idiopathique serait donc comprise entre 1 300 et 2 000. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% présenteraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (avis d'expert). Sur ces bases, la population cible d'HUMIRA dans l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 4 à 12 ans serait au maximum de 180 enfants.

Maladie de Crohn sévère

La Commission de la Transparence prend note de la modification du libellé d'indication d'HUMIRA dans la Maladie de Crohn qui n'est pas de nature à modifier l'évaluation précédente (avis du 24 octobre 2007).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics avec les nouveaux libellés d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique et la maladie de Crohn sévère.

Comme précisé dans l'avis précédent, la Commission de la Transparence souhaite être destinataire des résultats de l'étude en vie réelle, d'une durée de suivi de 10 ans, demandée par l'EMA dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) chez les patients atteints d'AJI âgés de 13 à 17 ans (registre STRIVE). Par ailleurs, la Commission souhaite que les mêmes données de suivi à long terme sur la tolérance d'HUMIRA chez les enfants de 4 à 12 ans lui soient transmises. Ces données peuvent être recueillies dans le cadre de l'étude prévue dans le PGR, à condition que celle-ci soit étendue aux enfants de 4 à 12 ans.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Médicament d'exception.

10 C.Job deslandre , AM Prieur. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.