



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

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, gastroentérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.

Médicament d'exception

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

Date du dernier rectificatif d'AMM : 04 avril 2012 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué).

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adalimumab

1.2. Indications

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande

Rectocolite Hémorragique (RCH) :

« HUMIRA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. »

Remarque : libellé identique à celui de REMICADE

Indications antérieures à la demande (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.

Maladie de Crohn

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.

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.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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. »

1.3. Posologie

« Le traitement par HUMIRA doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter HUMIRA, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Posologie relative à la nouvelle indication (RCH) :

Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 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) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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 fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. **Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.** »

Remarque :

Cette notion d'arrêt du traitement en cas d'absence de réponse dans les 2 à 8 semaines est spécifique à l'indication RCH et a été motivée par les données des études cliniques. »

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

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit de REMICADE (infliximab), autre anti-TNF, qui s'administre en perfusion IV (SMR important, ASMR II - avis du 18 juillet 2007 ; cet avis était assorti de la mention suivante : « la commission réévaluera REMICADE lorsque les résultats de l'étude du GETAID dont l'objectif est de comparer l'infliximab à la ciclosporine dans le traitement de la poussée de RCH après échec des corticoïdes seront disponibles »).

Remarque : A la date de rédaction de ce document, cette étude (CYSIF) était en cours.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le traitement de la RCH en échec aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (azathioprine et 6-mercaptopurine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, la ciclosporine peut être utilisée hors AMM sur avis d'expert spécialisé^{1,2}.

1 Guide ALD 2008 (actualisation prévue en septembre 2012 avec suppression des médicaments hors AMM de la liste)

2 Travis et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis :Current management Journal of Crohn's and Colitis 2008;24-62

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de l'adalimumab (HUMIRA) dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) a été évaluée dans deux études contrôlées versus placebo : ULTRA 1 et ULTRA 2, qui ont débuté en 2006 (ULTRA 1 : 1er patient/1ère visite le 13 Novembre 2006. ULTRA 2 : 1er patient/1ère visite le 20 Novembre 2006). La comparaison à REMICADE (qui a obtenu une AMM le 04 janvier 2007 dans la RCH) n'était pas possible. Une étude ouverte de suivi des patients de ces 2 études : M10-223 a également été versée au dossier.

Etude ULTRA 1 – M06-826 (réalisée entre novembre 2006 et mars 2010)³

Objectif :

Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux schémas d'administration d'adalimumab **pour l'induction** de la rémission clinique chez des patients ayant une RCH active, modérée à sévère, naïfs d'anti-TNF.

Méthodologie :

Cette étude randomisée, double aveugle pendant 8 semaines puis ouverte jusqu'à la 52^{ème} semaine, a inclus 576 patients naïfs de biothérapies ayant une RCH d'activité modérée à sévère (score Mayo⁴ de 6 à 12 points et un sous-score endoscopique de 2 à 3 malgré un traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs).

Traitements :

Le protocole initial de l'étude prévoyait 2 groupes de traitement : un groupe placebo et un groupe HUMIRA 160, 80 puis 40 mg mais à la demande de l'EMA en août 2007, suite à l'obtention d'une AMM pour HUMIRA dans la maladie de Crohn, le protocole a été amendé (amendement 3) pour, notamment, évaluer les schémas 160/80/40 mg et 80/40/40 mg (ajout d'un groupe de traitement) et réduire la période double aveugle de 12 à 8 semaines.

Ainsi, les patients inclus ont été randomisés pour recevoir pendant la phase double aveugle de 8 semaines, soit :

- placebo aux semaines 0, 2, 4 et 6 puis 40 mg d'adalimumab à la semaine 8
- adalimumab 160 mg à S0 suivi de 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines.
- adalimumab 80 mg à S0, 40 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines

Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes, et/ou d'immunosuppresseurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) ont été autorisées.

Critères d'évaluation :

Le critère principal d'évaluation a été la rémission clinique à la semaine 8, définie par un score Mayo ≤ 2 et l'absence de sous-score individuel > 1 .

3 Reinisch W. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial, GUT, 2010

4 Le score Mayo d'activité de la RCH prend en compte :

- Fréquence des selles - 0 (normal) à 3 (1 = 1-2, 2 = 3-4, 3 = 5 ou plus)
- Saignement rectal - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)
- Recto-sigmoïdoscopie - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)
- Appréciation globale par le médecin - 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Le score total varie donc de 0 à 12.

La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo ≤ 2 points.

Activité faible : score Mayo 3-5 points, Activité modérée : 6-10 points, Activité sévère : 11-12 points

Les critères secondaires de jugement évalués à la semaine 8 ont été :

- la réponse clinique définie par une diminution du score Mayo ≥ 3 par rapport au score d'inclusion et une diminution du score Mayo $\geq 30\%$ par rapport au score d'inclusion et une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 par rapport au score d'inclusion ou un sous-score de 0 ou 1
- la cicatrisation muqueuse (Sous-score endoscopique de 0 ou 1)
- le sous-score de saignement rectal (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie
- le sous-score d'appréciation par le médecin (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie (PGA)
- le sous-score de fréquence des selles (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie
- la réponse au score de qualité de vie IBDQ⁵

Résultats :

Populations d'analyse :

Plusieurs populations d'analyse ont été considérées après les amendements au protocole :

- La population d'analyse en « intention de traiter » pour le critère principal au cours de la période double-aveugle a inclus les 390 patients randomisés après l'amendement 3, ayant reçu au moins une dose du traitement d'induction et ayant eu au moins une évaluation d'efficacité (ITT-A3). Cette population représente 68% de l'effectif global randomisé. *Selon le laboratoire cela permettait de s'assurer que les analyses soient effectuées sur une population homogène.* Dans l'analyse des résultats relatifs à cette population, les données manquantes ou incomplètes ont été considérées comme des « non réponses ».
- L'analyse de la tolérance a concerné tous les patients randomisés (n = 576).
- Au cours de la période de suivi ouverte, l'analyse de l'efficacité a porté sur 575 patients (ITT-E) ; un patient randomisé qui n'était pas atteint de RCH mais de maladie de Crohn n'a pas été inclus dans la population d'analyse.

Selon le calcul du nombre de sujets nécessaires, l'effectif minimum devait être de 125 patients par groupe soit un minimum de 375 patients pour détecter une différence de 15% entre les groupes.

Caractéristiques des patients : cf. tableau 1

Les caractéristiques démographiques et médicales des 390 patients de l'analyse principale de l'efficacité étaient comparables entre les groupes. Les patients avaient été traités et l'étaient à l'inclusion par des traitements conventionnels (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs).

5 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire): cet index de qualité de vie, spécifique aux MICI, comporte 32 questions remplies par les patients et couvrant 4 domaines : les symptômes digestifs (10 items), les signes généraux (5 items), l'état émotionnel (12 items) et le retentissement sur la vie sociale (5 items).

Chaque item est mesuré selon la technique de Likert. Les questions sont réparties de façon aléatoire dans les différents domaines et pour chaque question, un choix doit être fait parmi 7 réponses possibles. De la sorte, on peut calculer, en additionnant les notes individuelles, une valeur numérique totale.

Le score total s'établissant de 32 à 224, plus le score est élevé meilleure est la qualité de vie. Les patients en rémission ont en général des scores supérieurs à 170.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus dans la population ITT-A 3

	Placebo N=130	Adalimumab 80/40 N=130	Adalimumab 160/80/40 = posologie AMM N=130
Age moyen	38,9 ± 12,68	41,6 ± 13,99	38,2±13,46
Durée moyenne de la RCH (années)	7,48 ± 7,16	8,57 ± 7,51	8,11 ± 7,25
Score Mayo moyen	8,7 ± 1,56	9,0 ± 1,62	8,8 ± 1,61
Antécédents de traitement relatif à la RCH durant les 5 dernières années	114 (87,7%)	120 (92,3%)	120 (92,3%)
corticostéroïde	110 (84,6%)	115 (88,5%)	116 (89,2%)
azathioprine	49 (37,7%)	54 (41,5%)	49 (37,7%)
6-MP	8 (6,2%)	13 (10,0%)	10 (7,7%)
Traitement de la maladie à l'inclusion	125 (96,2%)	124 (95,4%)	121 (93,1%)
corticostéroïde	89 (68,5%)	74 (56,9%)	71 (54,6%)
azathioprine	48 (36,9%)	44 (33,8%)	46 (35,4%)
mercaptopurine	4 (3,1%)	7 (5,4%)	5 (3,8%)
aminosalicylés	98 (75,4%)	99 (76,2%)	105 (80,8%)

Les caractéristiques démographiques des 576 patients de la population globale ITT-E étaient globalement similaires à celles de la population ITT-A3. Les patients avaient en moyenne 39,9 ans versus 39,6 ans dans la population ITT-A3, la durée moyenne de la RCH était de 8,29 ans versus 8,06 ans dans la population ITT-A3, le score Mayo moyen définissant l'activité de la maladie était de 8,9 versus 8,8 dans la population ITT-A3 (activité modérée).

La répartition des patients selon la gravité de la maladie était la suivante :

- 49,56% de la population ITT-E versus 51,3% des patients de la population ITT-A3, avaient un sous-score endoscopique égal à 2, traduisant une maladie d'activité modérée et 50,1% de la population ITT-E versus 48,43% des patients de la population ITT-A3 avaient un sous-score égal à 3, traduisant une maladie d'activité sévère ;
- 47,13% de la population ITT-E versus 47,67% des patients de la population ITT-A3, avaient un sous-score de saignement rectal égal à 2, traduisant une maladie d'activité modérée et 14,83% de la population ITT-E versus 14,1% des patients de la population ITT-A3 avaient un sous-score égal à 3, traduisant une maladie d'activité sévère.
- 61% de la population ITT-E versus 63,1% des patients de la population ITT-A3 avaient un sous-score d'évaluation globale des médecins indiquant une maladie modérée
- 59,8 % de la population ITT-E versus 59,23% des patients de la population ITT-A3 avaient un sous-score de fréquence des selles indiquant une maladie sévère.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus dans la population ITT-E

	Placebo N=222	Adalimumab 80/40 N=130	Adalimumab 160/80/40 N=223
Age moyen	39,7 ± 12,72	41,6 ± 13,99	38,5 ± 13,06
Durée moyenne de la RCH (années)	7,89 ± 7,52	8,57 ± 7,51	8,41 ± 7,28
Score Mayo moyen	8,8 ± 1,58	9,0 ± 1,62	8,9 ± 1,65
Traitement de la maladie à l'inclusion	209 (94,1%)	124 (95,4%)	211 (94,6%)
corticostéroïde	138 (62,2%)	74 (56,9%)	133 (59,6%)
azathioprine	73 (32,9%)	44 (33,8%)	75 (33,6%)
mercaptopurine	12 (5,4%)	7 (5,4%)	9 (4%)
aminosalicylés	165 (74,3%)	99 (76,2%)	180 (80,7%)

Source EPAR

Arrêts de traitement :

Sur les 576 patients inclus dans l'étude ULTRA 1 (186 avant l'amendement et 390 après), 90,6% (521) ont terminé la phase double-aveugle de 8 semaines. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été les effets indésirables (5,4%), le manque d'efficacité (3,3%) et le retrait du consentement (2,1%).

Au cours de la phase double-aveugle et de la phase d'extension, 33,6% (193) ont arrêté prématurément le traitement (35,9% dans le groupe adalimumab 160/80/40 et 31,1% dans le groupe placebo). Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été le manque d'efficacité (17% dans le groupe adalimumab 160/80/40 et 19,8% dans le groupe placebo) et les effets indésirables (14,8% dans le groupe adalimumab 160/80/40 et 17,6% dans le groupe placebo).

Résultats sur le critère principal – rémission clinique➤ Analyse sur la population ITT-A3 (n = 390)

La proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à S8 a été statistiquement plus importante dans le groupe adalimumab 160/80/40mg (18,5%) que dans le groupe placebo (9,2%), p=0,031, soit un bénéfice absolu de 9,3% [0,9 ; 17,6].

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le schéma d'administration comportant des doses plus faibles d'adalimumab (80/40 mg) et le placebo ; la rémission clinique a été obtenue chez 10% des patients traités par adalimumab 80/40 versus 9,2% de ceux du groupe placebo.

➤ Analyse sur la population globale de l'étude ITT-E (n = 575)

Des résultats comparables ont été mis en évidence lors de l'analyse réalisée sur la population globale (ITT-E) : la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à S8 a été statistiquement plus importante dans le groupe adalimumab 160/80/40 mg (15,7%) que dans le groupe placebo (7,2%), p=0,005.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre l'adalimumab 80/40 mg et le placebo : 10% de patients en rémission clinique avec l'adalimumab 80/40 mg versus 7,2% avec le placebo.

Résultat sur les critères secondaires (cf. tableau 3) :

La supériorité de l'adalimumab 160/80/40 mg sur le placebo n'a été mise en évidence que sur 2 des sur 6 critères secondaires à savoir la proportion de patients ayant un sous-score de saignement rectal < 1 et ceux ayant une évaluation favorable du médecin. Elle n'a pas été mise en évidence en termes de réponse clinique à 8 semaines ni d'amélioration de la qualité de vie évaluée par le score IBDQ.

Tableau 3. Résultats sur les critères secondaires étude ULTRA 1 –population ITT-A3

	Placebo N=130	Adalimumab 160/80/40 N=130 posologie AMM	p	Adalimumab 80/40 N=130	p
Réponse clinique	58 (44,6)	71 (54,6)	NS	67 (51,5)	NS
Cicatrisation muqueuse	54 (41,5)	61 (46,9)	NS	49 (37,7)	NS
Saignement rectal < 1	86 (66,2)	101 (77,7)	0,038	91 (70,0)	NS
PGA ≤ 1	61 (46,9)	78 (60,0)	0,035	70 (53,8)	NS
Fréquence des selles ≤ 1	49 (37,7)	63 (48,5)	NS	47 (36,2)	NS
Réponse au score IBDQ	75 (57,7)	79 (60,8)	NS	70 (53,8)	NS

L'analyse des résultats sur la population ITT-E (n=575) a montré des résultats similaires.

Données de suivi

Les données de suivi ouvert à 52 semaines sur la population ITT-E (n=575) ont montré une proportion de patients en rémission clinique de 26,1% dans le groupe placebo, de 20% dans le groupe adalimumab 80/40, et de 24,7% dans le groupe adalimumab 160/80/40 mg.

Discussion des résultats de l'étude ULTRA 1 :

- L'EMA a considéré que la quantité d'effet versus placebo était modeste (différence de moins de 10%) ;
- Les résultats ne sont pas concluants versus placebo sur la plupart des critères secondaires dont certains sont pertinents notamment la réponse clinique ;
- On peut s'interroger sur la population « ITT » retenue d'autant que les caractéristiques des patients de la population globale randomisée sont similaires. Cependant, les résultats des analyses sur ces 2 populations vont dans le même sens.

Etude ULTRA 2 – M06-827 (réalisée entre novembre 2006 et mars 2010)⁶

Objectif :

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab pour **l'induction et le maintien** de la rémission clinique chez des patients ayant une RCH active, modérée à sévère.

Méthodologie :

Etude randomisée, double aveugle jusqu'à la semaine 52 puis une période de suivi ouverte jusqu'à la semaine 62.

Les patients inclus pouvaient (contrairement à ceux de l'étude ULTRA 1) avoir été traités par anti-TNF si l'arrêt de ce traitement était dû à une perte de réponse (manque d'amélioration ou dégradation des symptômes) ou à une intolérance (réaction aigüe dans les 24 h suivant l'injection ou retardée entre 24 h et 14 jours après l'injection). Cependant, les patients ne devaient pas avoir été traités par infliximab ou un autre anti-TNF dans les 56 jours précédant leur inclusion dans l'étude.

Selon le calcul du nombre de sujets nécessaires, un effectif minimum de 500 patients devait être inclus.

Traitements :

Les patients inclus (n = 518) ont été stratifiés en fonction de leur exposition antérieure à l'infliximab et/ou un autre anti-TNF, et randomisés pour recevoir :

- 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines (n = 248) ou
- un placebo (n = 246 patients)

Critères d'évaluation :

Les co-critères principaux de jugement de l'efficacité ont été :

- la rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 et l'absence de sous-score individuel > 1) à la semaine 8
- la rémission clinique à la semaine 52

Parmi les critères secondaires figuraient :

- la réponse clinique⁷ à S8 et S 52
- la cicatrisation muqueuse à S8 et S 52
- le sous-score de saignement rectal (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie à S8
- le sous-score de PGA (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie à S8
- le sous-score de fréquence des selles (≤ 1) indiquant un stade léger de la maladie à S8
- la réponse au score de qualité de vie IBDQ à S8 et S52
- la rémission clinique à la semaine 52 avec arrêt des corticostéroïdes avant la semaine 52

Résultats :

L'analyse des résultats du critère principal a été réalisée sur la population « ITT » définie dans l'étude comme les patients randomisés ayant une RCH confirmée et ayant eu au moins une injection.

Sur les 518 patients randomisés, 24 patients (14 du groupe adalimumab et 10 du groupe placebo) issus de 3 sites investigateurs (sur 120 sites au total) ont été exclus de « l'analyse

6 Sandborn W. et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, *Gastroenterology* 2012;142:257–265

7 Définie à S8 et S 52 comme une diminution du Mayo score total de 3 points et d'au moins 30% et diminution du sous-score Mayo endoscopique d'au moins 1 point et diminution du score « saignement rectal » de 0 ou 1

ITT » pour non observance des obligations du protocole avant la levée de l'aveugle. L'analyse a donc été effectuée sur 494 patients soit 95% de l'effectif randomisé.

Caractéristiques des patients à l'inclusion des études ULTRA 2, cf. tableau 4

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients de la « population ITT » étaient comparables dans les 2 groupes. Les patients avaient en moyenne 40 ans, une maladie évoluant depuis plus de 8 ans, confirmée par biopsie. Ils avaient été préalablement traités par corticoïde, azathioprine et 6 mercaptopurine et 75% d'entre-eux l'étaient au moment de leur inclusion dans l'étude. De plus, 41% d'entre-eux avaient également été traités par anti-TNF, généralement l'infliximab.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans l'étude ULTRA 2, « population ITT »

	Placebo N=246	Adalimumab N=248	Total N=494
Age moyen	41,3 ± 13,22	39,6 ± 12,47	40,4±12,86
Durée moyenne de la RCH (année)	8,5 ± 7,37	8,1 ± 7,09	8,3 ± 7,23
Score Mayo N Moyenne (ET)	245 8,9 (1,75)	246 8,9 (1,50)	491 8,9 (1,63)
Antécédents de traitement de la RCH	230 (93,5)	232 (93,5)	462 (93,5)
Corticoïdes	217 (88,2)	219 (88,3)	436 (88,3)
Azathioprine	122 (49,6)	113 (45,6)	235 (47,6)
Mercaptopurine	36 (14,6)	34 (13,7)	70 (14,2)
Tout anti-TNF	101 (41,1)	98 (39,5)	199 (40,3)
Infliximab	101 (41,1)	97 (39,1)	198 (40,1)
Golimumab	0	2 (0,8)	2 (0,4)
Certolizumab	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Tout traitement de la RCH utilisé à l'inclusion	218 (88,6)	224 (90,3)	442 (89,5)
Corticoïdes	140 (56,9)	150 (60,5)	290 (58,7)
Azathioprine	64 (26,0)	76 (30,6)	140 (28,3)
Mercaptopurine	16 (6,5)	17 (6,9)	33 (6,7)
Aminosalicylés	155 (63,0)	146 (58,9)	301 (60,9)

Arrêts de traitement :

Sur les 518 patients randomisés, 517 ont été traités, 209 (42,3%) ont arrêté le traitement de manière prématurée (46,7% dans le groupe placebo et 37,9% dans le groupe adalimumab) essentiellement pour :

- manque d'efficacité (28,5% dans le groupe placebo versus 25,4 % dans le groupe adalimumab)
- événements indésirables (10,2% dans le groupe placebo versus 4,8% dans le groupe adalimumab)

Parmi les 494 patients de la « population ITT » définie dans l'étude, 11,9 % des patients ont arrêté l'étude au cours des 8 semaines d'évaluation du critère principal (14,6 % dans le groupe placebo et 9,3% dans le groupe adalimumab) essentiellement pour manque d'efficacité et événements indésirables.

Résultats sur les critères principaux d'efficacité – analyse sur la population « ITT » :

La proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8 et à la semaine 52 a été significativement plus importante dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo :

- à S8, 41/248 (16,5%) avec adalimumab versus 23/246 (9,3%) avec placebo, soit une différence absolue de 7,2 % IC95% [1,2 ; 12,9], p = 0,019.
- à S52, 43/248 (17,3%) avec adalimumab versus 21/246 (8,5%) avec placebo, soit une différence absolue de 8,8% IC95% [2,8 ; 14,5], p = 0,004.

Aucune analyse portant sur l'ensemble des patients randomisés n'a été fournie.

Critères secondaires :

En dehors du critère PGA et de la rémission clinique à S32 avec arrêt des corticoïdes, une différence statistique en faveur de l'adalimumab a été mise en évidence sur les critères secondaires, cf. tableau 5.

Tableau 5. Résultats sur les critères secondaires de l'étude ULTRA 2

Critères secondaires	Nombre (%) de patients		
	Placebo N = 246	Adalimumab N = 248	P value
Réponse clinique à S8	85 (34,6)	125 (50,4)	≤ 0,001
Réponse clinique à S52	45 (18,3)	75 (30,2)	0,002
Cicatrisation muqueuse à S8	78 (31,7)	102 (41,1)	0,032
Cicatrisation muqueuse à S52	38 (15,4)	62 (25,0)	0,009
Sous-score fréquence des selles < 1 à S8	70 (28,5)	94 (37,9)	0,028
Sous-score saignement rectal < 1 à S8	143 (58,1)	174 (70,2)	0,006
Rémission clinique à S32 avec arrêt des corticoïdes	10/140 (7,1)	21/150 (14,0)	NS
Rémission clinique à S52 avec arrêt des corticoïdes	8/140 (5,7)	20/150 (13,3)	0,035
Réponse au score IBDQ à S8	112 (45,5)	144 (58,1)	0,006
Réponse au score IBDQ à S52	40 (16,3)	65 (26,2)	0,007
Sous-score PGA < 1 à S8	92 (37,4)	114 (46,0)	NS

Analyses complémentaires des résultats :

- selon l'antécédent de traitement par anti-TNF

Chez les patients naïfs de traitement par anti-TNF, la rémission clinique a été obtenue à S8 chez une proportion plus importante de patients du groupe adalimumab (21,3%) que du groupe placebo (11%), différence absolue de 10,3%, p = 0,017. A la semaine 52, la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo a aussi été démontrée, différence absolue de 9,6%, p = 0,029, cf. tableau 6.

Chez les patients préalablement traités par anti-TNF, aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur la proportion de patients en rémission à S8 mais une différence en faveur de l'adalimumab a été mise en évidence à S52 (différence de 7,2 %).

Tableau 6. Résultats d'efficacité selon le statut naïf ou non d'anti-TNF

Critère d'efficacité	Naïf d'anti-TNF Nombre (%) de patients			Utilisation passée d'anti-TNF Nombre (%) de patients		
	Placebo N = 145	Ada N = 150	p	Placebo N = 101	Ada N = 98	p
Rémission à S8	16 (11,0)	32 (21,3)	0,017	7 (6,9)	9 (9,2)	NS

Rémission à S52	18 (12,4)	33 (22,0)	0,029	3 (3,0)	10 (10,2)	0,039
-----------------	-----------	-----------	-------	---------	-----------	-------

Discussion des résultats de l'étude ULTRA 2 :

- Bien que la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo ait été démontrée, le CHMP a considéré (cf. EPAR) que la proportion de patients ayant atteint la rémission clinique avec l'adalimumab comparé au placebo était modeste (inférieure à 10%), 7,2% [1,2 ; 12,9] pour l'induction de la rémission à S8 et 8,8% [2,8 ; 14,5] pour le maintien de la rémission à S52.
- En analysant la proportion de patients ayant obtenu à la fois une rémission clinique à S8 et le maintien de cette rémission à S52, les résultats sont encore plus modestes : 21/248 (8,5%) avec l'adalimumab versus 10/246 (4,1%) avec le placebo, $p=0,047$, soit une différence de 4,4% [0,1 ; 8,6], suggérant une quantité d'effet minime.
- Des analyses complémentaires de nature exploratoire ont montré que comparativement à la population globale une proportion plus importante de patients ayant obtenu une réponse clinique « précoce » c'est-à-dire entre les semaines 2 et 8 était en rémission clinique à la semaine 52 ; Ainsi,
 - o parmi les 39% ayant obtenu une réponse clinique⁸ à S2, 32% étaient en rémission clinique et 47,4 % avaient une réponse clinique à S52 ;
 - o parmi les 46% ayant obtenu une réponse clinique⁸ à S4, 29,2% étaient en rémission clinique et 46 % avaient une réponse clinique à S52 ;
 - o parmi les 50,4% ayant obtenu une réponse clinique⁷ à S8, 28,8% étaient en rémission clinique et 47,2% avaient une réponse clinique à S 52.
 Compte tenu de ces résultats, le RCP d'HUMIRA précise que « le traitement par adalimumab **ne doit pas être poursuivi** chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines ». Cette recommandation ne figure pas dans le RCP de REMICADE⁹.

M10-223 (novembre 2007, en cours)

Cette étude ouverte de suivi avait pour objectif d'évaluer le maintien de la réponse clinique et la tolérance d'administrations répétées de l'adalimumab en traitement d'entretien chez 498 patients ayant une RCH active modérée à sévère issus des études ULTRA 1 et 2. Les patients ont reçu une injection SC de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines ou toutes les semaines jusqu'à la 240^{ème} semaine. Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire à S 60 (31 décembre 2009) et donc exploratoires.

8 Définie à S2 et S4 comme une diminution du Mayo score partiel d'au moins 2 points et d'au moins 30% et diminution du score « saignement rectal » d'au moins 1 par rapport à l'inclusion ou un sous score de 0 à 1.

9 Le RCP de REMICADE mentionne que « Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, i.e. après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps »

Evolution du score Mayo partiel d'activité¹⁰ jusqu'à la semaine 60

	Adalimumab 40 mg, N=498		
	n	Moyenne ± ET	Médiane
Semaine 0 (inclusion)	493	2,5 ± 1,99	2,0
Semaine 2	466	2,3 ± 2,06	2,0
Semaine 4	460	2,4 ± 2,06	2,0
Semaine 8	441	2,3 ± 2,04	2,0
Semaine 12	416	2,3 ± 2,09	2,0
Semaine 24	348	2,3 ± 2,0	2,0
Semaine 36	281	2,3 ± 2,15	2,0
Semaine 48	183	2,3 ± 2,26	2,0
Semaine 60	130	2,5 ± 2,50	2,0

A la semaine 60, 67 patients (soit 13,5%) avaient arrêté le traitement, le plus fréquemment du fait d'un manque d'efficacité (4,6%), d'événements indésirables (3,4%) ou d'un retrait du consentement (2,8%).

3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont issues des 2 études contrôlées et de l'étude de suivi décrites précédemment. Un total de 1093 patients a été inclus dans ces études et a reçu soit l'adalimumab soit le placebo. La durée moyenne du traitement par adalimumab a été de 382 jours et le nombre total moyen d'injections de 35,6 (en moyenne 3 injections par mois).

Au cours de la période d'induction du traitement de 8 semaines, entre 54,9 et 58,4% des patients ont rapporté un événement indésirable. Les réactions au site d'injection ont été significativement plus fréquentes chez les patients traités par adalimumab (6,3%) que chez ceux sous placebo (3,1%); $p=0,022$. Les cas de poussée de RCH ont été significativement moins fréquents chez les patients traités par adalimumab (7,3%) que chez ceux sous placebo (12,2%); $p=0,012$. Aucune différence n'a été mise en évidence sur les autres types d'événements indésirables.

Pendant la période de maintien de la rémission clinique (jusqu'à 52 semaines), la proportion de patients ayant rapporté au moins 1 événement indésirable a été de 73,5% dans les groupes adalimumab et de 68,2% avec le placebo. Une proportion plus importante de patients a rapporté des effets indésirables dans le groupe adalimumab (30,8%) par rapport au groupe placebo (21,5%), $p=0,026$, notamment les réactions au niveau du site d'injection (6,8% avec adalimumab versus 1,3% avec le placebo; $p=0,004$). Il n'a pas été observé d'autres différences significatives.

L'analyse globale de la tolérance chez les patients traités par adalimumab (toutes doses et schémas d'administration confondus) au cours de ces études a montré que 81% des patients ont eu un événement indésirable, 14,4% des patients ont arrêté leur traitement pour événement indésirable, l'aggravation de la RCH était l'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté (8,2%). Un décès par arrêt cardio-respiratoire (9 jours après la dernière injection d'adalimumab chez un homme âgé de 34 ans) a été rapporté au cours de l'étude et considéré par l'investigateur comme possiblement lié au traitement par adalimumab.

Les infections graves ont concerné 40 patients traités par adalimumab (4%). Parmi les infections les plus fréquentes : appendicite (n=6), pneumonie (n=4), abcès abdominal (n=3).

¹⁰ Le score Mayo partiel n'inclut pas le sous-score de recto-sigmoïdoscopie. C'est donc un score composite global compris entre 0 et 9 et qui regroupe 3 sous scores compris chacun entre 0 et 3.

Une infection opportuniste (mais aucun cas de tuberculose) a été rapporté chez 21 patients (2,1%) traités par adalimumab.

Les pathologies tumorales ont concerné 10 patients traités par adalimumab : 3 cas de lymphome à cellules B (évalués comme liés au traitement mais avec des facteurs confondants), 2 cas de cancer du sein, 1 cas de cancer gastrique (évalué comme non lié au traitement), 1 cas de carcinome à cellules fusiformes, 1 cas de carcinome à cellules squameuses et 1 cas de carcinome baso-cellulaire (évalués comme non liés au traitement), 1 cas de mélanome malin. Aucun cas de cancer du colon n'a été rapporté.

Parmi les autres événements indésirables rapportés avec adalimumab au cours des études cliniques, on note :

- 4 cas d'insuffisance cardiaque dont 2 considérés comme non liés au traitement.
- 1 cas de leuco-encéphalopathie possiblement lié au traitement.
- des toxicités hépatiques rapportées chez 43 patients (4,3%). Chez 3 patients, les cas étaient graves mais non liés au traitement.
- des cas de réaction allergique dont 4 cas d'hypersensibilité (1 cas lié à un autre traitement et 3 cas liés à l'adalimumab) chez 13 patients (1,3%).
- 2 cas de syndrome pseudo-lupique, probablement lié au traitement, et ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement.
- des événements hématologiques ont été rapportés chez 20 patients (2%). Il s'agissait de leucopénie pour 16 patients, de neutropénie pour 3 patients, et de thrombocytopénie pour 1 patient. 1 cas était grave et 6 cas possiblement liés au traitement.
- des cas de diverticulite non liés ou probablement non liés au traitement rapportés chez 3 patients (0,3%).
- des cas de perforation intestinale ont été rapportés chez 4 patients.
- 1 cas de pancréatite non lié au traitement et non grave a été rapporté chez 1 patient du groupe adalimumab.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié avec l'adalimumab au cours de ces études. L'effet indésirable le plus fréquent et conduisant le plus fréquemment à un arrêt de traitement de l'adalimumab a été l'aggravation de la RCH.

Dans le cadre du PGR, un registre dont l'objectif est d'évaluer en pratique courante la tolérance et l'efficacité à long terme d'un traitement par adalimumab chez des patients atteints de RCH sera mis en place.

3.3. Conclusion

L'adalimumab (HUMIRA) dans la RCH d'activité modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 et un sous-score endoscopique de 2 à 3 points), malgré un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, a été évalué dans deux études randomisées en double aveugle versus placebo, (ULTRA 1 et ULTRA 2) et dans une étude (M10-223), extension ouverte des précédentes mais dont seuls des résultats intermédiaires sont disponibles. La comparaison à l'infliximab, autre anti-TNF indiqué dans la RCH, n'a pas été possible, dans la mesure où il n'a obtenu son AMM dans la RCH qu'en janvier 2007 alors que les études ULTRA 1 et 2 ont débuté en 2006.

Dans l'étude ULTRA 1, chez 576 patients, deux schémas de doses d'adalimumab (160 à S0 puis 80 à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 80/40 mg) étaient comparés au placebo pendant 8 semaines. Le pourcentage de patients en rémission clinique (score Mayo \leq 2 et aucun sous-score individuel $>$ 1) à S8 a été plus élevé avec adalimumab 160/80/40 mg qu'avec placebo (18,5% vs 9,2% ; $p=0,031$) mais la différence 9,3% [0,9 ; 17,6] est modeste.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le placebo et le schéma 80/40 mg pour lequel l'AMM n'a donc pas été retenue.

|

Dans l'étude ULTRA 2, chez 518 patients l'adalimumab (160 mg à S0, 80 mg à S 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines) était comparé au placebo à 8 et 52 semaines après stratification selon l'utilisation préalable d'un anti-TNF :

- Le pourcentage de patients en rémission clinique (score Mayo \leq 2 et aucun sous-score individuel $>$ 1) a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo :
 - o à S8, 16,5% versus 9,3% ; (p=0,019) soit une différence de 7,2 % IC95% [1,2 ; 12,9],
 - o à S52, 17,3% versus 8,5% ; (p=0,004) soit une différence de 8,8 % IC95% [2,8 ; 14,5].
- Le pourcentage de patients ayant obtenu à la fois une rémission à S8 et à S52, a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo (8,5% versus 4,1% ; p=0,047).soit une différence de 4,4% IC95% [0,1 ; 8,6].
- Chez les patients naïfs de traitement par anti-TNF (59%), le pourcentage de patients en rémission clinique a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo à S8 (21,3% versus 11% ; différence de 10,3%, p = 0,017) et à S52 (différence 9,6%, p = 0,029). Chez les patients préalablement traités par anti-TNF (41%), le pourcentage de patients en rémission clinique n'a pas été différent entre adalimumab et placebo à S8 (critère principal).

Des analyses exploratoires ont montré que le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine S52 était plus faible chez les patients qui n'avaient pas eu de réponse clinique précoce (S2 ou S8). Ainsi, la recommandation de ne pas poursuivre le traitement par adalimumab chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines a donc été ajoutée au RCP

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été important dans les 2 études :

- dans l'étude ULTRA 1 (phase double-aveugle et d'extension) : 35,9% dans le groupe adalimumab 160/80/40 versus 31,1% dans le groupe placebo, les principales raisons étant l'inefficacité (17% versus 19,8%) et les événements indésirables (14,8% versus 17,6%).
- dans l'étude ULTRA 2 : 37,9% versus 46,7%, les principales raisons étant l'inefficacité (25,4% versus 28,5%) et événements indésirables (4,8% versus 10,2%).

Les infections graves ont concerné 4% des patients traités par adalimumab et les pathologies tumorales 1% .

Aucun nouvel effet indésirable associé à l'adalimumab n'a été identifié dans cette nouvelle indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du colon. HUMIRA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt en termes de santé publique :

La rectocolite hémorragique est une maladie grave et invalidante puisqu'elle touche en majorité les adultes jeunes et du fait de son caractère chronique. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications (colites aiguës, dysplasie, cancer du colon) et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social. Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par l'indication de l'AMM (forme modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel), est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif 76 visant à réduire le retentissement des MICI sur la qualité de vie des personnes atteintes, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques).

Sur la base des données disponibles issues d'études réalisées versus placebo, il est attendu un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités (10% de plus de patients ont présenté, par rapport au placebo, une amélioration d'au moins 16 points du score IBDQ à S52 par rapport à l'inclusion).

Toutefois, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique médicale courante n'est pas assurée du fait de l'absence de comparaison directe avec Remicade, utilisé depuis 2007 dans cette indication.

De plus, les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément pertinent sur l'impact d'HUMIRA sur le recours à la chirurgie (colectomie).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'intérêt en santé publique attendu pour la spécialité HUMIRA dans cette indication ne peut être évalué par rapport aux alternatives existantes.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

HUMIRA est un médicament de deuxième intention, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) du traitement conventionnel incluant les corticoïdes, l'azathioprine et/ou la 6 mercaptopurine.

Il existe une seule alternative médicamenteuse validée par une autorisation de mise sur le marché à ce stade de la maladie (REMICADE – infliximab).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du Service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹¹

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO et le guide ALD édité par la HAS¹², la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse.

Selon leur libellé d'indication, REMICADE (infliximab) et HUMIRA (adalimumab) doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Les alternatives à ces anti-TNF chez ces patients sont la ciclosporine (hors AMM) et, la chirurgie pour les formes sévères cortico-résistantes et cortico-dépendantes.

La ciclosporine est rapidement efficace chez les malades cortico-résistants mais sa tolérance à long terme est médiocre (néphrotoxicité, risque de tumeur induite) et ne permet pas de la considérer comme un traitement de fond. En pratique, elle n'est utilisée que sur une courte période (3 mois) pour induire la rémission dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement de fond introduit simultanément.

La chirurgie est nécessaire chez environ 25% à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie^{13,14,15,16}.

Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon. En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) et la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine.

Place d'HUMIRA dans la stratégie thérapeutique

HUMIRA représente une alternative à REMICADE lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères, réfractaires aux traitements conventionnels incluant corticoïdes et immunosuppresseurs. Compte tenu des données d'efficacité disponibles, le traitement par HUMIRA ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines. Les données de tolérance à long terme sont limitées. Comme pour REMICADE, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'adalimumab à la ciclosporine.

A titre indicatif :

L'évaluation d'HUMIRA par le NICE dans la RCH est en cours.

Le NICE ne recommande REMICADE dans la RCH que si la ciclosporine est contre-indiquée, pour des raisons médico-économiques et en l'absence de démonstration robuste de la supériorité de l'infliximab sur la ciclosporine (2008).

11 Travis SP et al. J Crohns Colitis 2008;2:24-62.

12 Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, Mai 2008

13 Kaiser AM, Beart RW, Jr. Surgical management of ulcerative colitis. Swiss Med Wkly. Jun 16 2001;131(23-24):323-337

14 Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. May 7 2008;14(17):2678-2690

15 Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. Surg Clin North Am. Jun 2007;87(3):633-641.

16 Bach SP, Mortensen NJ. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. World J Gastroenterol. Jun 28 2007;13(24):3288-3300

4.4. Population cible

Selon son libellé d'indication AMM, la population susceptible d'être traitée par HUMIRA est constituée par les patients ayant une RCH modérée à sévère et n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes **et/ou** l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Selon les résultats d'une étude nationale publiée en 2006¹⁷ réalisée à partir des données de l'assurance maladie relatives aux ALD pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) entre janvier 2000 et décembre 2002, les taux d'incidence pour 100 000 étaient de 8,1 [8,0-8,3] pour la maladie de Crohn et de 7,1 [7,0-7,3] pour la RCH.

Selon les données ORPHANET¹⁸, en Europe occidentale et aux Etats-Unis, la RCH a une incidence d'environ 6 à 8 cas pour 100 000 individus et une prévalence estimée d'environ 70 à 150 pour 100 000 individus.

Au total, la prévalence de la RCH peut être estimée à 1 pour 1000 soit environ 63 500 patients en France en 2012¹⁹.

Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes **et/ou** des immunosuppresseurs.

Cette part peut être approchée à partir des données du panel ICOMED représentatif de la pratique de 50% des gastro-entérologues libéraux et hospitaliers en France. En 2010, selon les données de ce panel, 51% des RCH prises en charge par les gastro-entérologues étaient des formes modérées à sévères, ce qui représenterait 32 000 patients.

La part des formes modérées et sévères en échec des corticoïdes peut être approchée à partir des résultats d'une étude de marché (A+A) réalisée par le laboratoire entre novembre 2011 et janvier 2012 qui a montré que :

- 64% des patients ayant une RCH étaient traités par corticoïdes (soit 21 000 patients),
- un an après la corticothérapie, 51% des patients étaient cortico-dépendants soit 10 000 patients.
- 76 % des patients traités par immunosuppresseurs avaient une réponse insuffisante soit 8000 patients.

Au total, la population cible d'HUMIRA dans la RCH active, modérée à sévère en échec des corticoïdes **et/ou** des immunosuppresseurs peut être estimée à moins de 10 000 patients.

Cette estimation est cohérente avec les avis des experts, 15% des RCH (soit moins de 10 000 cas) relèveraient selon eux d'un traitement par anti-TNF.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication (RCH).

17 Nerich V. et al. Inflamm Bowel Dis, 2006;12:218-226

18 Recto-colite hémorragique. Orphanet 2003.

19 Evaluation population Française. Données INSEE.

4.5.1 Demande d'étude post-inscription :

« La Commission de Transparence souhaite une étude de suivi à long terme, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et traités par HUMIRA. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, antécédents, profil clinique (fréquence et sévérité des poussées, étendue des lésions, niveau d'activité au score de Mayo, existence de dysplasie, complication infectieuse...),
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés,
- Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long termes y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (coloproctectomie totale).
- La tolérance à long terme de cette spécialité.

La Commission demande l'inclusion des patients correspondant à cette nouvelle indication dans cette étude.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. »

4.5.2 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception.