

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
24 juillet 2013

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Laboratoire ABBVIE

DCI	adalimumab
Code ATC (2012)	L04AB04 (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha))
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Maladie de Crohn HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, <u>modérée</u> [...], chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. »

SMR	Le SMR est important.
ASMR	En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'infliximab.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, HUMIRA est un médicament de deuxième intention destiné aux 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 septembre 2003 Extension d'indication dans la maladie de Crohn active modérée chez l'adulte : 23 août 2012 Plan de gestion des risques européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne

Classification ATC	2012 L L04 L04A L04AB L04AB04	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) Adalimumab
--------------------	---	---

02 CONTEXTE

La spécialité HUMIRA a obtenu, le 7 juin 2007, une indication 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. »

Le 24 octobre 2007, la Commission de la transparence avait estimé que le SMR de HUMIRA était important et qu'il apportait une ASMR V par rapport à REMICADE (infliximab) dans cette indication.

Le 1^{er} juillet 2010, l'obligation d'associer des corticoïdes a été supprimée dans l'indication de l'AMM. Le 21 septembre 2011, la Commission de la transparence a pris note de cette modification du libellé d'indication d'HUMIRA dans la maladie de Crohn qui n'était pas de nature à modifier l'évaluation précédente (avis du 24 octobre 2007).

La présente demande d'inscription concerne une extension d'indication dans le traitement de la maladie de Crohn active, **modérée**, chez les patients **adultes** qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

Indication faisant l'objet de la demande

« 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.

Nouveau libellé :

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

Indications non concernées par cette évaluation

- Maladie de Crohn sévère chez les patients adultes
- « Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent¹

HUMIRA 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.

- Polyarthrite rhumatoïde

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :

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

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

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

- Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

¹ L'extension d'indication dans la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent fera l'objet d'un avis distinct.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

- Rhumatisme psoriasique

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

- Psoriasis

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

- Rectocolite hémorragique

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

- 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. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans. »

04 POSOLOGIE

Maladie de Crohn

« Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à 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 fréquence d'administration 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. »

Autres indications non concernées par cette évaluation : se référer au RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...).

C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission.

Il s'agit d'une maladie cryptogénétique, où différents facteurs sont retrouvés et discutés (prédisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux). Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépato-gastroentérologue, chirurgien digestif, rhumatologue...). Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

Un seul autre anti-TNF est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte : l'infliximab (REMICADE). L'infliximab, administré par voie intraveineuse, est réservé à l'usage hospitalier.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Pour mémoire, REMICADE a été le 1^{er} anti-TNF à disposer d'une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée, malgré un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur en traitement d'induction (le 13 août 1999) puis en traitement d'entretien (le 15 mai 2003).

Le 5 janvier 2000, la Commission de la transparence lui avait attribué un SMR important et avait considéré que « dans le cadre de ses indications limitées aux patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée, REMICADE représentait un apport thérapeutique majeur ».

Le 1^{er} septembre 2004, en traitement d'entretien, la Commission avait considéré que son SMR était important et que : « REMICADE apportait une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. »

Le 3 octobre 2012, la Commission de la transparence a évalué l'extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications*	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
REMICADE Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100 mg (Infliximab) MSD France	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	3 octobre 2012 (extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn de l'adulte)	Important	Les données soumises dans le cadre de la demande d'extension d'indication de REMICADE aux formes modérées de la maladie de Crohn en échec de corticoïdes ne sont pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués dans le cadre de la maladie de Crohn.

*autres indications de REMICADE : cf RCP

06.2 Autres technologies de santé

Chirurgie

Le traitement chirurgical électif est réservé le plus souvent aux malades résistants au traitement médical bien conduit. Il s'agit alors habituellement de gestes d'exérèse des lésions inflammatoires, gestes qui doivent être limités (logique d'épargne intestinale dans le cadre d'une maladie récidivante). La diversité des lésions rend compte de la variété des interventions chirurgicales qui peuvent être réalisées : drainage d'abcès, résections du grêle, traitement des occlusions, colectomies partielles ou totales, des péritonites ou des stomies. Enfin, en cas de cancer, la chirurgie prend sa place dans le cadre de la stratégie pluridisciplinaire.

► Conclusion

Le comparateur médicamenteux cité est cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Autorisation de mise sur le marché :

Pays	AMM	
	Date	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne	08.09.03	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn
Etats Unis	31.12.02	Psoriasis Arthrite Juvénile idiopathique Rectocolite Hémorragique
Australie	10.12.03	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn Psoriasis Arthrite Juvénile idiopathique
Japon	16.04.08	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante
Canada	24.09.04	Maladie de Crohn Psoriasis

Prise en charge à l'étranger :

Prochainement, des demandes d'évaluation pour le remboursement vont être soumises aux autorités nationales compétentes en Italie et en Espagne. Dans les autres pays de l'Union européenne cette extension d'indication est remboursée.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DE HUMIRA DANS LA MALADIE DE CROHN

Date de l'avis	24 octobre 2007 (extension d'indication dans la maladie de Crohn de l'adulte)
Indication	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.
SMR	La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. HUMIRA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité / effets indésirables est important. HUMIRA est un médicament de deuxième intention après échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par ces spécialités est important.
ASMR	Dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab) (ASMR de niveau V).

Date de l'avis	05 mai 2010 (renouvellement d'inscription et demande de réévaluation du libellé de l'ASMR dans le psoriasis)
Indication	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.
SMR	Le laboratoire a fourni de nouvelles données. Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence. Aucune nouvelle recommandation n'a été publiée depuis les précédents avis de la Commission de la Transparence dans le traitement de la maladie de Crohn, du psoriasis ou de l'arthrite juvénile idiopathique. Le service médical rendu par HUMIRA reste important dans l'ensemble de ses indications.

Date de l'avis	21 septembre 2011 (modification des conditions d'inscription dans la maladie de Crohn)
Indication	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.
SMR	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).
ASMR	

L'évaluation de l'efficacité d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn modérée chez l'adulte repose sur des analyses de données issues de sous-groupes définis a posteriori, de 4 études déjà examinées par la Commission de la transparence :

- 2 études d'induction de la rémission clinique : M02-403 (CLASSIC I), M04-691 (GAIN)
- 2 études de maintien de la rémission clinique : M02-404 (CHARM) et M05-769 (EXTEND).

Les études CLASSIC I, GAIN, CHARM avaient été présentées dans l'avis de la Commission de transparence du 27 octobre 2007. L'étude EXTEND avait été présentée dans l'avis du 21 septembre 2011.

Ces études ont inclus des patients atteints de maladie de Crohn ayant un score CDAI² (Crohn's Disease Activity Index) compris entre 220 et 450. Selon la définition du score CDAI, un score compris entre 220 et 450 correspond à une activité modérée de la maladie. En 2007, lors des discussions à l'EMA, le laboratoire avait proposé une définition des patients sévères correspondant à ceux ayant un score CDAI > 300 et recevant concomitamment des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Cette définition avait été acceptée. En conséquence, dans les 4 études pré-citées, deux sous-groupes ont été constitués a posteriori avec :

- des patients considérés comme ayant une maladie de Crohn active, modérée dont le score CDAI est compris entre 220 et 300,
- des patients considérés comme ayant une maladie de Crohn active, sévère dont le score CDAI est supérieur à 300.

Dans ces analyses en sous-groupes définis a posteriori, les résultats d'efficacité et de tolérance de l'adalimumab chez des patients ayant une forme modérée de la maladie de Crohn ($220 < \text{CDAI} \leq 300$) et ceux obtenus chez les patients ayant une forme sévère ($300 < \text{CDAI} \leq 450$) ont été comparés au placebo.

² 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 événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéique, l'hématocrite et le poids. Le score s'échelonne de 0 à 600. On considère qu'il y a une réponse clinique lorsque la réduction du score CDAI est supérieure ou égale à 70 ou à 100. L'activité de la maladie est jugée selon la valeur du score CDAI : $150 > \text{CDAI} > 220$: MC d'activité légère, $220 > \text{CDAI} > 450$: MC d'activité modérée, $\text{CDAI} > 450$: MC d'activité sévère.

09.1 Efficacité

9.1.1 Synthèse des études avec HUMIRA dans la maladie de Crohn

Tableau 1 : Synthèse des études d'induction de la rémission clinique avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn

Etude	Type d'étude	N	Critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal de jugement
Etudes d'induction de la rémission clinique					
CLASSIC I M02-403	Randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 4 semaines.	299	• Age de 18 à 75 ans • Score CDAI ≥ 220 et ≤ 450 • Maladie de Crohn diagnostiquée depuis au moins 4 mois • Naïfs d'anti-TNF • Thérapies adjuvantes autorisées à doses stables : 5 aminosalicylate, prednisone ≤ 20mg/jour, budésonide ≤ 9mg/jour, azathioprine, méthotrexate, 6-mercaptopurine, antibiotiques.	• Placebo, • Adalimumab (ADA) 40 mg à Sem. 0 et 20 mg à Sem. 2 (posologie non validée par l'AMM), • ADA 80 mg à Sem. 0 et 40 mg à Sem. 2, • ADA 160 mg à S0 et 80 mg à Sem. 2.	Taux de rémission clinique à la Sem. 4 (score CDAI < 150).
GAIN M04-691	Randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 4 semaines	325	• Age de 18 à 75 ans • Score CDAI ≥ 220 et ≤ 450 • Maladie de Crohn diagnostiquée depuis au moins 4 mois • Perte de réponse et/ou intolérance à l'infliximab • Thérapies adjuvantes autorisées à doses stables	• Placebo • ADA 160 mg à Sem. 0 et 80 mg à Sem. 2	Taux de rémission clinique à la Sem. 4 (score CDAI < 150).

Tableau 2 : Synthèse des études de maintien de la rémission clinique avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn

Etude	Type d'étude	N	Critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal de jugement
Etudes de maintien de la rémission clinique					
CHARM M02-404	Randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 56 semaines.	854	• Age de 18 à 75 ans • Score CDAI ≥ 220 et ≤ 450 • Maladie de Crohn diagnostiquée depuis au moins 4 mois • Ayant répondu au traitement d'induction avec l'adalimumab • Perte de réponse et/ou intolérance à l'infliximab ou à un autre anti-TNF • Thérapies adjuvantes autorisées à doses stables	➤ <u>Phase d'induction en ouvert (4 semaines) :</u> ADA 80 mg à Sem. 0 et ADA 40 mg à Sem. 2. ➤ <u>Sem. 4-Sem. 56 : phase de maintien de la rémission</u> Pour les patients répondeurs, randomisation dans un des 3 bras : • Placebo • ADA 40 mg toutes les 2 semaines • ADA 40 mg toutes les semaines (non conforme à l'AMM). Une stratification de la population était prévue sur la réponse clinique (baisse du CDAI ≥ 70) et en fonction du traitement antérieur par anti-TNF. En cas de poussée (augmentation du CDAI ≥ 70 points versus Sem. 4, avec CDAI >220) ou réponse clinique non obtenue (absence de diminution du CDAI ≥ 70 points) à Sem. 12 : ADA 40 mg toutes les 2 semaines en ouvert puis en cas de poussée sous ADA 40 mg toutes les 2 semaines : ADA 40 mg toutes les semaines en ouvert	Taux de rémission clinique à la Sem. 26 et à la Sem. 56 (score CDAI <150 points).
EXTEND M05-769	Randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines.	135	• Age de 18 à 75 ans • Score CDAI ≥ 220 et ≤ 450 • Maladie de Crohn diagnostiquée depuis au moins 4 mois • Ayant répondu au traitement d'induction avec l'adalimumab • Naïfs d'anti-TNF ou perte de réponse et/ou intolérance à l'infliximab ou à un autre anti-TNF • Thérapies adjuvantes autorisées à doses stables	➤ <u>Phase d'induction en ouvert (4 semaines) :</u> ADA 160 mg à Sem. 0 et 80 mg à Sem. 2 ➤ <u>Sem. 4-Sem. 52 : phase de maintien de la rémission</u> Pour les patients répondeurs (diminution du CDAI >70) à Sem. 4, randomisation pour recevoir : • Placebo • ADA 40 mg toutes les 2 semaines En cas de poussée ou de non réponse à partir de Sem. 8 le patient était traité en ouvert par ADA 40 mg toutes les 2 semaines puis ADA 40 mg/semaine puis sortait de l'étude.	Cicatrisation des muqueuses à la Sem. 12.

9.1.2 Traitement d'induction de la maladie de Crohn (études CLASSIC I et GAIN)

Dans l'étude CLASSIC I, les patients ont reçu au cours de la phase d'induction :

- soit l'adalimumab 40 mg à S0 et 20 mg à S2,
- soit l'adalimumab 80 mg à S0 et 40 mg à S2,
- soit l'adalimumab 160 mg à S0 et 80 mg à S2,
- soit le placebo à S0 et S2.

Dans l'étude GAIN, les patients ont reçu soit l'adalimumab 160 mg à S0 et 80 mg à S2, soit le placebo à S0 et S2.

Les patients de l'étude CLASSIC I étaient naïfs d'anti-TNF alpha tandis que ceux de l'étude GAIN avaient été préalablement traités par infliximab mais la réponse à ce traitement était inadéquate (intolérants ou perte de réponse). Les thérapies adjuvantes à dose stable étaient autorisées.

Les analyses ont été réalisées dans la population des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (« Full Analysis Set »). Ont été exclus de l'analyse, les patients du groupe adalimumab 40/20mg de l'étude CLASSIC I, ce schéma n'étant pas conforme à l'AMM.

Méthode d'analyse statistique

Pour l'analyse en fonction du score CDAI, la comparaison de l'induction de la rémission clinique entre les deux schémas posologiques d'HUMIRA (80/40mg, 160/80 mg) et le placebo à la semaine 4 a été effectuée en utilisant le test du Chi² ou le test de Fisher.

Résultats

• Principales caractéristiques des patients inclus

Dans les deux études, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes à l'exception d'une plus faible proportion d'hommes dans le groupe CDAI ≤ 300 (23 %) versus CDAI > 300 (39 %) dans l'étude GAIN (tableaux 3 et 4). De plus, les patients atteints d'une forme modérée de la maladie avaient à l'inclusion des taux de CRP légèrement plus bas que les patients atteints d'une forme sévère.

Tableau 3 : Principales caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude CLASSIC-I

	Modéré CDAI ≤300			Sévère CDAI>300		
	Placebo N= 46 n (%)	Adalimumab 80/40mg N=45 n(%)	Adalimumab 160/80mg N=41 n(%)	Placebo N= 28 n (%)	Adalimumab 80/40mg N=30 n(%)	Adalimumab 160/80mg N=35 n(%)
Homme, n (%)	25 (54,3)	17 (37,8)	18 (43,9)	12 (42,9)	8 (26,7)	18 (51,4)
Age, moyenne (SD)	36,7 (12,05)	37,1 (11,78)	37,8 (10,66)	37,8 (15,31)	40,2 (11,31)	39,4 (11,78)
Poids (Kg), moyenne (SD)	76,1 (21,35)	75,8 (22,23)	75,2 (16,76)	71,5 (15,71)	72,0 (15,21)	80,2 (18,69)
CDAI ; moyenne (SD)	255,3 (22,96)	259,4 (27,49)	255,0 (23,64)	362,0 (32,87)	363,6 (37,97)	342,2 (32,64)
CRP (mg/L), Médiane (min-max)	7 (0-80)	13 (0-130)	7 (0-50)	10 (0-170)	7 (0-150)	8 (0-90)
Traitements concomitants						
Corticoïdes	17 (37,0)	18 (40,0)	14 (34,1)	8 (28,6)	13 (43,3)	8 (22,9)
Immunosuppresseurs	15 (32,6)	14 (31,1)	10 (24,4)	7 (25,0)	7 (23,3)	12 (34,3)
Aminosalicylés	22 (47,8)	28 (62,2)	25 (61,0)	14 (50,0)	13 (43,3)	15 (42,9)

Tableau 4 : Principales caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude GAIN.

	Modéré CDAI ≤ 300		Sévère CDAI > 300	
	Placebo N= 81 n (%)	Adalimumab 160/80 mg N=75 n(%)	Placebo N= 85 n (%)	Adalimumab 160/80 mg N=84 n(%)
Homme, n(%)	35 (43,2)	17 (22,7)	30 (35,3)	33 (39,3)
Age, moyenne (SD)	37,7 (13,05)	40,5 (13,44)	37,1 (10,86)	38,4 (10,24)
Poids (Kg), moyenne (SD)	70,25 (17,877)	71,56 (17,316)	73,49 (20,334)	71,90 (20,526)
CDAI ; moyenne (SD)	257,1 (23,99)	263,2 (25,35)	366,7 (44,02)	356,6 (39,51)
CRP (mg/L), Médiane (min-max)	6,3 (0-144)	7,8 (0-88)	7,4 (0-235)	11,3 (0-115)
Traitements concomitants				
Corticoïdes	34 (42,0)	28 (37,3)	39 (45,9)	27 (32,1)
Immunosuppresseurs	42 (51,9)	37 (49,3)	43 (50,6)	36 (42,9)
Aminosalicylés	30 (37,0)	24 (32,0)	30 (35,3)	21 (25,0)

Dans les études CLASSIC 1 et GAIN, les analyses de l'induction de la rémission clinique en fonction du score CDAI ont inclus un total de 550 patients dont 288 (52,4 %) atteints d'une forme modérée de la maladie de Crohn et 262 (47,6 %) d'une forme sévère.

- **Résultats de l'induction de la rémission clinique en fonction du score CDAI**

Dans chacune des études, dans le sous-groupe des patients ayant une forme modérée, la proportion de patients en rémission clinique (CDAI <150) après 4 semaines de traitement d'induction a été significativement plus importante dans les groupes traités par adalimumab que dans les groupes traités par le placebo.

Aucune différence significative n'a été observée entre adalimumab et placebo dans le sous-groupe des patients ayant une forme sévère.

Tableau 5 : Rémission clinique en fonction du score CDAI – étude CLASSIC I

	CDAI ≤ 300			CDAI > 300		
	Placebo N = 46	Adalimumab N = 86	p	Placebo N = 28	Adalimumab N = 65	p
Rémission clinique* à S4 n (%)	8 (17,4)	32 (37,2)	0,018	1 (3,6)	13 (20,0)	NS

* CDAI < 150

NS : non significatif

Tableau 6 : Rémission clinique en fonction du score CDAI – étude GAIN

	CDAI ≤ 300			CDAI > 300		
	Placebo N = 81	Adalimumab N = 75	p	Placebo N = 85	Adalimumab N = 84	p
Rémission clinique* à S4 n (%)	8 (9,9)	24 (32,0)	< 0,001	4 (4,7)	10 (11,9)	NS

* CDAI < 150

NS : non significatif

9.1.3 Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (études CHARM et EXTEND)

Dans l'étude CHARM, les patients étaient traités dans la phase de maintien soit par adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, soit par adalimumab 40 mg par semaine ou soit par placebo.

Dans l'étude EXTEND, les patients étaient traités soit par adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines soit par placebo.

Les résultats d'efficacité des deux études (CHARM et EXTEND) ont été analysés séparément et de façon regroupée. Ces analyses ont été réalisées dans la population de l'étude en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire chez tous les patients de la population d'analyse ITT qui, à l'issue de la phase d'induction à la semaine 4, avaient une réponse clinique de plus de 70 points (« répondeurs CR-70 »).

Population étudiée

Dans l'étude CHARM et dans l'étude EXTEND, les patients étaient naïfs ou avaient une perte de réponse ou une intolérance à l'infliximab ou à un autre anti-TNF.

Dans les deux études, les thérapies adjuvantes à dose stable étaient autorisées.

Méthode d'analyse statistique

Les comparaisons par paires de patients traités par HUMIRA à la posologie de 40 mg/2 semaines, ou 40 mg/semaine (seulement pour l'étude CHARM) ou par un placebo à la semaine 56 (CHARM) ou à la semaine 52 (étude EXTEND) ont été évaluées par le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction de l'exposition antérieure à d'autres Anti-TNF.

Les patients dont les scores CDAI manquaient à la semaine 56 ou 52 ou qui avaient rejoint la phase en ouvert n'étaient pas considérés en rémission clinique.

Résultats sur la rémission clinique en fonction du score CDAI

▪ Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les deux sous-groupes analysés. Les patients avec les scores CDAI les plus bas avaient les taux de CRP les plus bas.

Tableau 7 : Principales caractéristiques démographiques des patients de l'étude CHARM selon leur score CDAI

	Modéré CDAI ≤ 300			Sévère CDAI > 300		
	Placebo N=75	Adalimumab 40 mg/2 semaines N=77	Adalimumab 40 mg/ semaine N=79	Placebo N= 95	Adalimumab 40 mg/2 semaines N = 95	Adalimumab 40 mg/ semaine N=78
Femmes, n (%)	47 (62,7)	47 (61,0)	42 (53,2)	58 (61,1)	64 (67,4)	53 (67,9)
Age, moyenne (écart type)	38,8 (13,28)	38,3 (11,58)	37,4 (12,25)	35,5 (10,6)	34,9 (10,5)	36,3 (11,41)
Poids (kg), moyenne (écart type)	72,91 (19,29)	70,85 (15,88)	72,61 (18,35)	68,34 (18,29)	70,03 (18,44)	66,89 (16,06)
CDAI, moyenne (écart type)	260,9 (22,78)	259,8 (26,07)	265,2 (20,82)	368,6 (50,19)	361,1 (41,03)	306,6 (42,50)
CRP (mg/L) médiane (min-max)	1,49 (1,91)	2,06 (3,20)	1,57 (1,89)	3,21 (4,43)	2,39 (3,21)	3,21 (5,65)
Traitements concomitants						
Corticoïdes	26 (34,7)	29 (37,7)	35 (44,3)	43 (45,3)	36 (37,9)	28 (35,9)
Immunosuppresseurs	38 (42,4)	33 (32,9)	37 (46,8)	45 (47,4)	45 (47,4)	42 (53,8)
Aminosalicylés	33 (44)	25 (32,5)	33 (41,8)	46 (48,4)	41 (43,2)	28 (35,9)

Tableau 8 : Principales caractéristiques démographiques des patients de l'étude EXTEND selon leur score CDAI

	Modéré CDAI ≤ 300		Sévère CDAI > 300	
	Placebo N=17	Adalimumab 40 mg/2 sem. N=18	Placebo N= 31	Adalimumab 40 mg/2 sem. N = 30
Femmes, n (%)	9 (52,9)	11 (61,1)	18 (58,1)	20 (66,7)
Age, moyenne (écart type)	34,1 (11,96)	34,2 (9,77)	37,8 (13,14)	38,3 (13,02)
Poids (kg), moyenne (écart type)	73,1 (15,31)	69,4 (12,44)	72,4 (18,84)	67,5 (16,65)
CDAI, moyenne (écart type)	251,4 (25,71)	258,2 (23,56)	368,5 (63,84)	371,5 (46,39)
CRP (mg/L) médiane (min-max)	1,94 (3,092)	1,71 (1,875)	3,51 (4,893)	2,57 (2,536)
Traitements concomitants				
Corticoïdes	8 (47,1)	1 (5,6)	8 (25,8)	6 (20,0)
Immunosuppresseurs	8 (47,1)	6 (33,3)	13 (41,9)	13 (43,3)
Aminosalicylés	2 (11,8)	3 (16,7)	11 (35,5)	3 (10,0)

▪ Résultats en termes de rémission clinique

Etude CHARM

La proportion de patients en rémission clinique à la semaine 56 était plus importante dans le sous-groupe des patients ayant une forme modérée traités par adalimumab 40 mg/2 semaines (37,7 %) ou adalimumab 40 mg/semaine (48,1 %) que dans le groupe placebo (14,7 %) (Tableau 9). Un résultat similaire a été observé chez les patients ayant une forme sévère.

Tableau 9 : Proportion de patients en rémission clinique aux semaines 26 et 56 (CHARM – population mITT)

Patients en rémission clinique N (%)	Modéré CDAI ≤300			Sévère CDAI > 300		
	Placebo N = 75	Adalimumab 40 mg / 2 semaines N = 77	Adalimumab 40 mg / semaine N = 79	Placebo N = 95	Adalimumab 40 mg / 2 semaines N = 95	Adalimumab 40 mg / semaine N = 78
Semaine 26	17 (22,7)	34 (44,2)**	41 (51,9)***	12 (12,6)	34 (35,8)***	32 (41,0)***
Semaine 56	11 (14,7)	29 (37,7)***	38 (48,1)***	9 (9,5)	33 (34,7)***	27 (34,6)***

***, **, * : statistiquement significatif avec un $p \leq 0,001, 0,01, 0,05$.

Etude EXTEND (M05-769)

En raison des faibles effectifs des sous-groupes de l'étude EXTEND (35 patients pour les formes modérées et 61 pour les formes sévères), les résultats ne sont pas présentés.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etudes de maintien de la rémission clinique (CHARM et EXTEND)

Les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab et ceux des groupes placebo des études CHARM et EXTEND ont été regroupés, soit 650 patients : 326 placebo et 324 adalimumab à la posologie de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant une période de 1 an. Parmi ces patients, 294 (45,2 %) avaient une forme active modérée de la maladie de Crohn (CDAI $\leq$ 300) et 356 (54,8 %) une forme sévère (CDAI > 300).

La proportion de patients ayant rapporté des événements indésirables sévères ou graves était moins importante dans le groupe traité par adalimumab que dans le groupe placebo (voir tableau 10).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave possiblement lié au traitement a été similaire entre les groupes adalimumab et placebo chez les patients ayant une forme modérée de la maladie de Crohn (tableau 10)

Tableau 10 : Vue d'ensemble des effets indésirables (EI) pendant la période de maintien de la rémission clinique

	Modéré CDAI $\leq$ 300		Sévère CDAI > 300	
Patients avec :	Placebo N = 139 PA = 54,1 E (E/100 PA*)	Adalimumab N = 155 PA = 85,1 E (E/100 PA)	Placebo N = 187 PA = 59,7 E (E/100 PA)	Adalimumab N = 169 PA = 92,2 E (E/100PA)
Événement indésirable (EI)	535 (988,9)	736 (864,9)	660 (1105,5)	706 (765,7)
EI possiblement lié au traitement ^a	142 (262,5)	209 (245,6)	121 (202,7)	139 (150,8)
EI sévère	42 (77,6)	41 (48,2)	69 (115,6)	32 (34,7)
EI grave	19 (35,1)	19 (22,3)	34 (57,0)	14 (15,2)
EI entraînant l'arrêt du traitement	16 (29,6)	24 (28,2)	25 (41,9)	9 (9,8)
EI grave possiblement lié au traitement	4 (7,4)	6 (7,1)	2 (3,4)	2 (2,2)

* PA : durée d'exposition en patients-année

a : défini par l'investigateur

Parmi les patients ayant une forme modérée de la maladie :

- les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les patients traités par adalimumab que chez les patients sous placebo (51,7 /100PA versus 27,7 /100PA).
- le taux d'infections opportunistes (hors tuberculose) a été de 5,9/100PA dans le groupe adalimumab et de 1,8/100PA dans le groupe placebo. Toutes les infections opportunistes rapportées étaient des candidoses buccales évaluées comme non sévères et non graves et des infections fongiques.
- l'incidence des infections graves a été de 2,4/100PA dans le groupe adalimumab et de 5,5/100PA dans le groupe placebo.

Événements indésirables chez les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab dans l'ensemble des études

Cette analyse rassemble les données de tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab dans les études CLASSIC 1, GAIN, CHARM, EXTEND, CLASSIC 2 (extension de CLASSIC 1) et M04-690 (étude d'extension en ouvert de GAIN et CHARM), soit un total de 1594 patients.

Parmi ces patients, 782 avaient une forme modérée de la maladie (49,1 %) et 810 une forme sévère (50,9 %). Plus de la moitié des patients (60,5 %) ont été traités pendant au moins un an par adalimumab, plus de 40 % pendant 2 ans et plus de 20 % pendant 4 ans.

Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab, l'incidence des événements indésirables rapportés était de 9161 événements indésirables (EI) soit 581,8/100PA dans le groupe des formes modérées et de 9713 événements indésirables soit 658,2/100PA dans le groupe des formes sévères.

L'incidence des événements indésirables sévères a été de 44,1/100PA avec l'adalimumab pour les formes modérées et de 54,2/100PA pour les formes sévères. L'incidence des événements indésirables graves avec l'adalimumab a été de 23,8/100PA pour les formes modérées et de 35,6/100PA pour les formes sévères.

L'incidence des infections opportunistes (hors tuberculose) a été de 1,3/100PA pour les formes modérées et de 1,9/100PA pour les formes sévères.

L'incidence des cancers a été de 1,8 /100PA pour les formes modérées et de 1,2/100PA pour les formes sévères.

L'événement indésirable le plus souvent rapporté dans les groupes modérés et sévères était la poussée de maladie de Crohn respectivement chez 41 % et 47 % des patients.

Événements indésirables rapportés chez les patients inclus dans le registre P06-134

L'étude PYRAMID (registre P06-134) est un registre international d'évaluation de la tolérance de l'adalimumab dans la maladie de Crohn. En Europe, l'indication initiale était limitée aux formes sévères de maladie de Crohn. Dans d'autres pays « hors EU », l'indication initiale incluait déjà les formes modérées. Dans ce registre, le score CDAI (non réalisable en pratique clinique courante) n'a pas été enregistré à l'inclusion. Il n'a donc pas été possible de réaliser une analyse en fonction du score CDAI.

Au 1^{er} décembre 2011, 5061 patients avaient été inclus dans le registre. Au total, 80,7 % des patients ont été exposés pendant au moins 1 an à HUMIRA et 51,6 % pendant au moins 2 ans.

A partir des données du registre P06-134, arrêté au 1^{er} décembre 2010, des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon les pays où HUMIRA est validé pour le traitement de la maladie de Crohn sévère³ uniquement et dans ceux où il est indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn modéré à sévère⁴.

La proportion de patients ayant rapporté des événements indésirables était comparable entre les deux groupes, ainsi que pour les taux d'exposition d'événements ajustés (tableau 11).

Tableau 11 : Événements indésirables chez les patients inclus dans le registre P06-134 selon l'AMM en vigueur.

Patients avec :	Pays ayant l'indication : patients sévères uniquement. N = 3096 PA = 4951,0 E (E/100 PA)	Pays ayant l'indication : patients modérés à sévères. N = 1984 PA = 3223,7 E (E/100 PA)
Événement indésirable (EI)	1461 (29,5)	840 (26,1)
EI au moins possiblement lié au traitement ^a	398 (8,0)	160 (5,0)
EI sévère	502 (10,1)	412 (12,8)
EI grave	1130 (22,8)	697 (21,6)
EI entraînant l'arrêt du traitement	184 (3,7)	82 (2,5)
EI grave au moins possiblement lié au traitement	237 (4,8)	91 (2,8)

a : défini par l'investigateur

³ Pays où Humira est indiqué uniquement dans les formes sévères : Autriche, Belgique, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Royaume Uni, Grèce, Hongrie, Island, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Slovaquie, Suède.

⁴ Pays où Humira est indiqué dans les formes modérées à sévères : Etats Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande, Afrique du Sud.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'augmentation des risques avec HUMIRA quand la population de patients traités inclut ceux atteints de la forme modérée de la maladie, en plus des formes sévères.

9.2.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données du 15^{ème} PSUR couvrant la période du 01/01/2010 au 31/12/2010 au cours de laquelle les signaux suivants ont été identifiés et analysés :

- mortalité dans les études polyarthrite rhumatoïde avec les anti-TNF,
- vascularite,
- sarcoïdose,
- infections associées au traitement anti-TNF.

L'analyse du signal portant sur les cancers à cellule de Merkel a conduit à la modification du RCP (ajout dans la rubrique « Effets indésirables », voir paragraphe ci-après).

9.2.3 Données issues du RCP

Depuis le précédent examen de HUMIRA par la Commission de la transparence, les paragraphes « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ont été modifiés.

Dans le paragraphe « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », a notamment été ajouté :

« [...] des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab ».

Dans le paragraphe « Effets indésirables », ont été ajoutés en tant qu'effet indésirable avec une fréquence :

- rare : hépatite
- indéterminé : carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané), insuffisance hépatique.

Les données suivantes ont été ajoutées concernant les « Événements hépto-biliaires » :

« Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 3,7 % des patients traités par Humira et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 1,8 % des patients traités par Humira et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Dans les études de l'AJI, les quelques élévations des transaminases ont été faibles et comparables chez les patients exposés à l'adalimumab ou au placebo et dans la plupart des cas, elles sont survenues chez les patients recevant le traitement en association avec le méthotrexate.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,9 % des patients traités par Humira et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab. »

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d' HUMIRA dans les formes modérées de la maladie de Crohn repose sur des analyses de sous-groupes constitués a posteriori et issus de 4 études :

- 2 études d'induction de la rémission clinique,
- 2 études de maintien de la rémission clinique.

Les études présentées, précédemment évaluées par la Commission de la transparence, ont inclus des patients adultes atteints de maladie de Crohn au stade sévère ou au stade modéré, diagnostiquée depuis au moins 4 mois et naïfs ou non de traitement par anti-TNF.

L'adalimumab a été comparé au placebo dans le sous groupe de patients ayant une forme modérée de maladie de Crohn (score CDAI compris entre 220 et 300) et dans celui de patients ayant une forme sévère (score CDAI compris entre 300 et 450). Ces sous-groupes n'avaient pas été prévus dans les protocoles des 4 études, et ne résultent pas d'une stratification avant randomisation en fonction de la sévérité de la maladie de Crohn. Dans ce contexte, les comparaisons effectuées n'ont qu'un caractère exploratoire.

Dans les 2 études d'induction de la rémission clinique, la proportion de patients ayant une forme modérée en rémission clinique (CDAI <150) après 4 semaines de traitement a été plus élevée avec l'adalimumab qu'avec le placebo :

- 17,4% dans le groupe placebo versus 37,2% dans le groupe adalimumab ($p=0,018$) (étude CLASSIC I),
- 9,9% dans le groupe placebo versus 32,0% dans le groupe adalimumab ($p<0,001$) (étude GAIN).

Dans l'étude CHARM de maintien de la rémission clinique, la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 56 était plus importante avec l'adalimumab qu'avec le placebo : adalimumab 40 mg/2 semaines (37,7 %), adalimumab 40 mg/semaine (48,1 %), groupe placebo (14,7 %). Les effectifs de l'étude EXTEND (35 patients) sont trop faibles pour en présenter les résultats en termes de rémission clinique.

Aucune étude n'a comparé l'adalimumab à l'infliximab (REMICADE), autre anti-TNF ayant la même indication dans la maladie de Crohn active modérée,

Les données des 4 études ne modifient pas le profil de tolérance connu de l'adalimumab.

Dans les études de maintien de la rémission clinique, ont été plus fréquents avec l'adalimumab qu'avec le placebo :

- les réactions au site d'injection (51,7/100PA versus 27,7/100PA),
- les infections opportunistes (5,9/100PA versus 1,8/100PA).

Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab, l'incidence des événements indésirables est proche entre forme modérée et sévère :

- ensemble des événements indésirables 581,8/100PA (vs 658,2/100PA dans les formes sévères),
- événements indésirables sévères 44,1/100PA (vs 54,2/100PA dans les formes sévères),
- événements indésirables graves 23,8/100PA (vs 35,6/100PA dans les formes sévères),
- infections opportunistes (hors tuberculose) 1,3/100PA (vs 1,9/100PA pour les formes sévères),
- cancers 1,8/100PA (vs 1,2/100PA pour les formes sévères),
- poussée de maladie de Crohn événement indésirable le plus fréquent 41 % (vs 47 % dans les formes sévères).

09.4 Programme d'études

Dans l'indication de la maladie de Crohn, le registre PYRAMID (P06-134) a été mis en place au niveau international, y compris dans des pays « hors EU » dans le cadre du PGR européen demandé par l'EMA. Ce registre a débuté en septembre 2007 et se terminera en décembre 2015 avec plus de 5 000 patients atteints de la maladie de Crohn au stade modéré à sévère.

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Selon la localisation des lésions et la sévérité des symptômes de la maladie de Crohn, **le traitement d'une poussée** se fera par les 5-ASA, les corticoïdes, les traitements nutritionnels, voire les anti-TNF alpha⁵.

La plupart des malades tirent un bénéfice d'un **traitement d'entretien** continu et prolongé. Ce traitement est destiné à diminuer la fréquence des rechutes et à limiter la tendance naturelle de progression des lésions (perforations, sténoses...). Les immunomodulateurs, azathioprine ou 6-mercaptopurine, sont utilisés en première intention dans le traitement d'entretien⁵. Le méthotrexate (hors AMM) et/ou les anti-TNF sont utilisés en cas d'échec ou d'intolérance à ces produits⁵.

Selon les recommandations d'une conférence de consensus⁶ (European Crohn and Colitis Organization – ECCO) le traitement des formes actives, modérées de la maladie de Crohn fait appel aux corticoïdes systémiques ou au budésonide 9 mg/jour. Des antibiotiques peuvent être administrés en cas de suspicion de complication septique. Les immunosuppresseurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) ou le méthotrexate (hors AMM) en association aux corticoïdes constituent aussi une option thérapeutique.

Les anti-TNF peuvent être utilisés chez les patients ayant des signes objectifs de la maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Leur rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué.

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, HUMIRA est un médicament de deuxième intention destiné aux 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.

⁵ Haute Autorité de Santé. Maladie de Crohn. Guide ALD. Mai 2008

⁶ Van Assche G & al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. Journal of Crohn's and Colitis 2010 ; 4 : 63–101

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important dans l'extension d'indication.

► Il existe une alternative thérapeutique : REMICADE (infliximab).

► HUMIRA est un médicament de deuxième intention chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère 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.

► Intérêt de santé publique

La prévalence de la maladie de Crohn augmente chez l'adulte, de même que son incidence chez l'enfant. Sa morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, du caractère chronique de l'affection, de ses complications (sténoses, perforations, abcès abdominaux ou pelviens) 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 maladie de Crohn peut donc être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population plus restreinte définie par la nouvelle indication de HUMIRA (forme modérée de la maladie chez des patients intolérants ou non répondeurs à un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur) est faible.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn 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).

Compte tenu de l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, REMICADE et des données cliniques disponibles non comparatives versus REMICADE, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour la spécialité HUMIRA.

Toutefois, il est possible que la spécialité HUMIRA, de par ses modalités d'administration, soit susceptible de réduire le recours au système de santé et d'améliorer de ce fait la qualité de vie des patients traités par rapport à celle des patients sous REMICADE. Cependant, on ne dispose d'aucun élément pour l'affirmer.

La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter la spécialité HUMIRA, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour HUMIRA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important dans l'extension d'indication au traitement de la maladie de Crohn active, modérée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'infliximab.

011.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA dans cette extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active, modérée réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs.

La prévalence de la maladie de Crohn en France est de 110/100 000⁷. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1er janvier 2012 (50 893 000), la population française âgée de plus de 18 ans peut être estimée à 56 000 patients.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles⁸, on estime que 6 à 30 % des patients sont réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. La population relevant d'un traitement anti TNF alpha dont HUMIRA serait donc comprise entre 3 360 et 16 800 patients.

Parmi ces patients, la part des formes modérées ne peut être définie avec précision faute de données épidémiologiques.

Selon avis d'expert, environ 25 % des patients présenteraient des fistules (pour lesquelles, seul l'infliximab (REMICADE) est indiqué).

Estimation/conclusion

La population cible ayant été définie dans les avis précédents de la Commission de la transparence indépendamment de la sévérité de la maladie faute de données épidémiologiques, l'ajout des formes modérées de la maladie de Crohn à l'indication ne modifie pas la population cible en dehors de l'actualisation des données INSEE.

La population cible d'HUMIRA pour les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (hors formes fistulisées) pourrait être comprise entre 2 500 et 12 500 patients (en moyenne environ 7 000 patients).

⁷ Pr Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

⁸ Faubion WA Jr et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121:255-60

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception