

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 (CIP : 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 (CIP : 34009 378 014 5 4)

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

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

Laboratoire ABBVIE

DCI	adalimumab
Code ATC (année)	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(s) concernée(s)	« Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents 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 »

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	HUMIRA est un médicament de deuxième intention dans 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 septembre 2003 Date du rectificatif d'AMM concerné : 22 novembre 2012 (extension d'indication dans la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent de 6 à 17 ans) Plan de gestion des risques européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Seringue et stylo : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne. Flacon : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne.

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 présente demande concerne une demande de modification des conditions d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités des spécialités HUMIRA (adalimumab) suite à l'extension d'indication dans la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent âgés de 6 à 17 ans.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

Indication faisant l'objet de la demande

- « Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents 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. »

Indications non concernées par cette évaluation

Seringue préremplie à 40 mg, stylo prérempli à 40 mg et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique

- « 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.»

Seringue préremplie à 40 mg, stylo prérempli à 40 mg

- « Maladie de Crohn¹

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

- Polyarthrite rhumatoïde

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :

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

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

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

- Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

- 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 et améliore les capacités fonctionnelles.

¹ Les modifications apportées au RCP concernant l'indication de la maladie de Crohn chez l'adulte feront l'objet d'un avis distinct.

- 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. »

04 POSOLOGIE

« Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn :

Chez les enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'HUMIRA est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2.

S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'évènements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'HUMIRA toutes les semaines.

Enfants et adolescents de poids ≥ 40 kg atteints de maladie de Crohn :

Chez les enfants et adolescents ≥ 40 kg atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'HUMIRA est de 80 mg à la semaine 0, suivi 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'évènements indésirables peut être 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. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'HUMIRA toutes les semaines.

La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. »

Pour les autres indications : cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre tous les segments 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 pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. La spécificité de la maladie de Crohn chez l'enfant par rapport à l'adulte est le risque de retard de croissance staturo-pondérale, souvent associé à un retard pubertaire.

Les principaux objectifs de traitement de la maladie de Crohn sont de traiter les poussées et de prévenir les rechutes, de prévenir, détecter et traiter les complications liées à la maladie et aux traitements, de veiller à maintenir un état nutritionnel correct afin de permettre chez l'enfant une croissance satisfaisante, et d'améliorer la qualité de vie.

Il n'existe pas de recommandation spécifiquement française, mais un consensus européen² fait référence dans le traitement de la maladie de Crohn, y compris pour les enfants.

Ce consensus européen précise qu'il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est progressive par l'association des traitements conventionnels (nutrition, 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) puis en dernière alternative médicamenteuse les anti-TNF.

Un seul autre anti-TNF alpha, l'infliximab (par voie intraveineuse, réservé à l'usage hospitalier), a une AMM dans la maladie de Crohn active, sévère des patients âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel.

² 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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) Schering Plough SAS	REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.	4 mars 2009	Important	Dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate, ou 6-mercaptopurine) et un traitement nutritionnel; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, REMICADE en association à un traitement immunosuppresseur conventionnel, en l'absence d'alternative thérapeutique, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie de prise en charge de cette affection.

*autres indications de REMICADE : cf RCP

Il est à noter que la Commission de la transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme des enfants atteints de maladie de Crohn et traités par REMICADE (cf avis du 4 mars 2009).

06.2 Autres technologies de santé

Chirurgie

Chez les enfants, la chirurgie est principalement indiquée en cas de résistance aux traitements, surtout chez les patients pré-pubères ou en cas de puberté précoce avec retard de croissance, et en cas de maladie de Crohn localisée.

► 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 dans l'indication maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent :

Pays	Circuit de distribution	Modalités de prise en charge
Allemagne	Hôpital	100 %
Danemark	Hôpital	100 %
Grèce	Hôpital / Ville	100 %
Irlande	Hôpital / Ville	100 %
Norvège	Hôpital / Ville	100 %
Portugal	Hôpital	100 %
Royaume-Uni	Hôpital	100 %
Suède	Hôpital / Ville	100 %

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.
SMR	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. 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.
ASMR	Le service médical rendu par ces spécialités est important. 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	

09.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn active et sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans repose sur deux études de phase III :

- **Une étude d'induction et de maintien de la rémission clinique**, randomisée, en double-aveugle, a inclus des patients naïfs d'anti-TNF alpha ou ayant été préalablement traités par anti-TNF alpha mais ayant connu une intolérance ou une perte de réponse (étude M06-806 /IMAGINE 1). Durant la phase de maintien de la rémission, deux schémas posologiques d'adalimumab (un schéma dit « faible » dose et un schéma dit « forte » dose) ont été comparés. Seul le schéma posologique à « forte » dose correspond aux posologies recommandées par l'AMM pour le traitement d'entretien (soit 20 mg d'adalimumab/2 semaines pour un poids < 40 kg et 40 mg d'adalimumab/2 semaines pour un poids ≥ 40 kg).

L'étude n'a pas comporté de groupe placebo pour des raisons éthiques, les patients ayant un stade modéré à sévère de maladie de Crohn ; ni de groupe comparateur actif car lors de la conception et de la mise en place du développement clinique d'HUMIRA chez l'enfant, il n'existait pas d'alternative médicamenteuse validée. En raison de l'absence de groupe contrôle placebo, une comparaison externe a été effectuée avec les résultats en termes de taux de rémission clinique à la semaine 26 du groupe adalimumab 40 mg/2 semaines de l'étude de maintien de la rémission clinique réalisée chez les patients adultes naïfs ou non d'anti-TNF ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (M02-404 ou CHARM ; étude précédemment évaluée par la Commission de la transparence, cf avis du 24 octobre 2007). Cette comparaison n'est pas recevable en raison notamment des populations de patients différentes (adultes/enfants et adolescents), des critères de jugement différents, de la méthodologie utilisée consistant en une comparaison naïve des différents bras. Ainsi cette approche, bien qu'effectuée à partir de deux essais contrôlés randomisés, n'a plus aucune fiabilité méthodologique et devient purement observationnelle. Par conséquent, les résultats de cette comparaison ne sont pas présentés.

- **Une étude ouverte de suivi à long terme**, chez les patients ayant terminé l'étude d'induction et de maintien de la rémission clinique (IMAGINE 1) avait pour objectif d'évaluer à long terme le maintien de l'efficacité et le profil de tolérance des enfants ayant reçu des administrations répétées d'adalimumab (étude M06-807/IMAGINE 2). Seuls des résultats intermédiaires sont disponibles.

➤ Etude d'induction et de rémission clinique

Etude IMAGINE 1	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab en traitement d'induction et de maintien de la rémission clinique chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de la maladie de Crohn à un stade modéré à sévère.
Méthode	Etude de phase III, randomisée, composée d'une phase d'induction en ouvert de 4 semaines et d'une phase de maintien en double-aveugle de 48 semaines.
Critères principaux d'inclusion	• Garçons ou filles âgés de 6 à 17 ans à l'inclusion • Diagnostic de maladie de Crohn de plus de 12 semaines avant la pré-inclusion • Diagnostic confirmé par endoscopie ou imagerie • Score PCDAI³ > 30 malgré un traitement concomitant avec corticostéroïde oral, ou/et azathioprine ou 6-mercaptopurine ou méthotrexate • Les patients ayant précédemment reçu de l'infliximab devaient avoir cessé le traitement après réponse initiale plus de 8 semaines avant l'inclusion, en raison d'une perte de réponse ou d'une intolérance.
Critères de non inclusion principaux	• Antécédent de cancer ou maladie lymphoproliférative autre qu'un carcinome baso- ou spinocellulaire ou carcinome in situ du col utérin traités avec succès en totalité. • Diagnostic en cours de rectocolite hémorragique ou de colite indéterminée • Diagnostic de sténose digestive obstructive symptomatique • Résection intestinale dans les 24 semaines avant la visite d'inclusion ou résection chirurgicale quelle qu'elle soit, prévue durant l'étude • Stomie ou réservoir iléo-anal ; les patients avec anastomose iléo-rectale antérieure pouvaient être inclus. • Patients avec syndrome du grêle court • Traitement préalable par infliximab dans les 8 semaines précédant l'inclusion • Non répondeur primaire à l'infliximab • Antécédent de traitement par anti-TNF autre qu'infliximab • Patients préalablement traités par adalimumab ou ayant participé à une étude clinique avec adalimumab
Déroulement de l'étude	S0-S4 : phase d'induction en ouvert de 4 semaines Tous les patients ont reçu une dose d'induction d'adalimumab à S0 et à S2, selon le poids des patients à l'inclusion : - Patients de poids < 40 kg : 80 mg à S0 et 40 mg à S2 - Patients de poids ≥ 40 kg : 160 mg à S0 et 80 mg à S2 Note : Ces posologies correspondent à celles préconisées par l'AMM s'il est nécessaire d'obtenir une réponse au traitement plus rapide. - S4-S48 : phase de maintien en double aveugle de 48 semaines A S4, les patients ont été randomisés 1:1 dans 2 groupes de traitement de maintenance : « faible dose » ou « forte dose ». Une stratification a été opérée selon : - Le statut des répondeurs à S4 : la réponse clinique a été définie par une diminution du score PCDAI ≥ 15 points par rapport à l'inclusion - L'exposition antérieure à l'infliximab - Le poids à S4 Les patients du groupe adalimumab « forte dose » ont reçu : - Poids des patients à S4 < 40 kg : 20 mg une semaine sur deux - Poids des patients à S4 ≥ 40 kg : 40 mg une semaine sur deux

³ PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) est un score validé pour l'évaluation de la sévérité de la maladie chez l'enfant (Hyams et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Oct;41(4):416-21). Il est admis qu'un score PCDAI ≥ 30 indique une maladie d'activité modérée à sévère et qu'une réduction de 12,5 points du CDAI sous traitement reflète une réponse clinique considérée comme significative. Un score PCDAI compris entre 30 et 50 indique une maladie d'activité modérée et un score > 50 indique une maladie sévère. A la différence du CDAI (Crohn's Disease Activity Index utilisé chez l'adulte), le PCDAI prend en compte la croissance staturale et accorde une moindre importance à l'évaluation subjective des symptômes mais davantage aux paramètres biologiques évaluant l'inflammation intestinale.

Les patients du groupe adalimumab « **faible dose** » ont reçu :

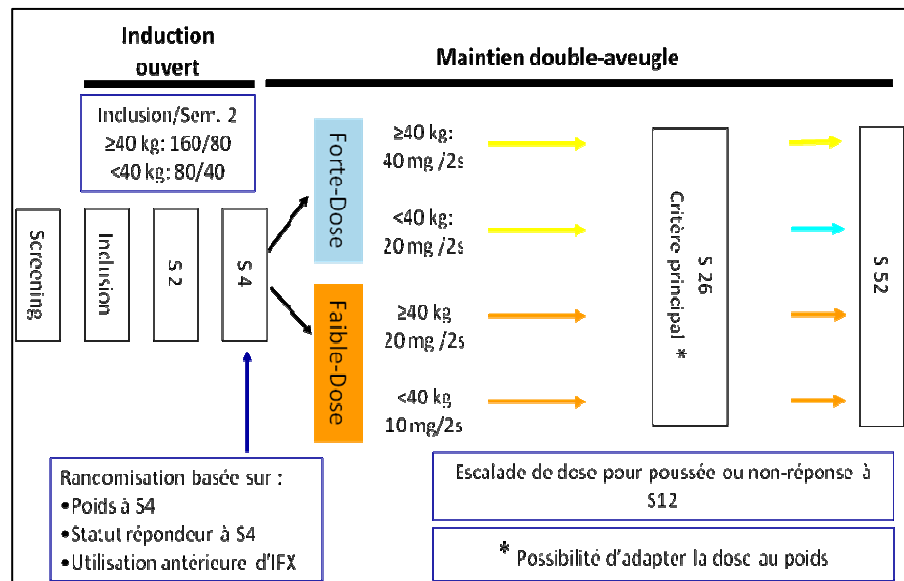
- Poids des patients à S4 < 40 kg : 10 mg une semaine sur deux.
- Poids des patients à S4 ≥ 40 kg : 20 mg une semaine sur deux

Note : Seul le groupe de traitement à « forte dose » correspond aux posologies recommandées par l'AMM pour le traitement d'entretien.

Des modifications de dose étaient possibles à partir de S12 : passage à une dose par semaine (en cas d'aggravation de la maladie, patient non répondeur) et à S26 : en fonction du poids.

Après S20, en cas d'aggravation ou de non réponse : possibilité d'intégrer un groupe en ouvert avec :

- Poids des patients < 40 kg : 20 mg par semaine
- Poids des patients ≥ 40 kg : 40 mg par semaine



Critère de jugement principal

Rémission clinique à S26, définie comme un score PCDAI ≤ 10.

Parmi les critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- 1- Proportion des patients en rémission clinique PCDAI à S52
- 2- Proportion des patients en réponse clinique PCDAI à S26
- 3- Proportion des patients en réponse clinique PCDAI à S52
- 4- Proportion des patients en rémission clinique PCDAI à S26 qui étaient répondeurs à S4
- 5- Rémission clinique PCDAI à S4
- 6- Proportion des patients en rémission clinique PCDAI sans corticoïde depuis plus de 90 jours à S26
- 7- Modification du score-z relatif à la croissance, entre l'inclusion et S26
- 8- Modification des scores IMPACT III entre l'inclusion et S26

La réponse clinique était définie dans cette étude comme une diminution du score PCDAI de plus de 15 points par rapport au score d'inclusion. Généralement, la réponse clinique est définie par une diminution de plus de 12,5 points.

Analyse statistique

Il a été procédé à une comparaison des proportions de patients en rémission clinique PCDAI entre le groupe adalimumab « faible dose » et le groupe adalimumab « forte dose » par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté sur les facteurs de stratification [statut répondeur à S4 (Non, Oui) et la prise antérieure d'infliximab (Non, Oui)] sur la population ITT. L'interaction entre l'effet du traitement et les strates a été testée par le test de Breslow-Day à 10% de significativité.

Les comparaisons statistiques sur les critères secondaires étaient effectuées suivant une procédure de tests hiérarchisés, une comparaison initiale devant présenter des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$) pour permettre la comparaison suivante. Cette analyse a été effectuée sur la population en ITT.

Les variables secondaires d'efficacité ont été analysées de la même manière que les primaires en utilisant le test CMH.

La population d'analyse en intention de traiter a inclus tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose d'adalimumab en double aveugle.

La population d'analyse de la tolérance regroupe tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab.

Résultats de l'étude :

Caractéristiques des patients

Un total de 192 patients a reçu au moins une injection d'adalimumab et participé à la phase d'induction en ouvert. Parmi ceux-ci, 188 patients ont ensuite intégré la phase de maintien en double aveugle.

Les effectifs des populations d'analyse sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effectifs des différentes populations d'analyse

Analyse	Nombre de patients			
	Phase d'induction	Phase de maintien		Total adalimumab
	N	Adalimumab faible dose 10 ou 20 mg/2 semaines	Adalimumab forte dose 20 ou 40 mg/2 semaines ⁴	
Analyse en ITT	188	95	93	188
Analyse PP	178	91	87	178
Analyse de tolérance	192	95	93	192 ^a

a : quatre patients n'ont pas été randomisés dans la période de maintenance

La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 71,0 % (n=66/93) dans le groupe adalimumab forte dose et de 61,1 % (n=58/95) dans le groupe adalimumab faible dose. Durant la phase de maintien, la proportion d'arrêts d'étude pour manque d'efficacité a été de 11,8 % (n=11/93) dans le groupe adalimumab forte dose et de 18,9 % (n=18/95) dans le groupe adalimumab faible dose.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les groupes adalimumab faible dose et adalimumab forte dose. La majorité des patients était de sexe masculin. L'âge moyen était de 13,5 ans (Tableau 2).

La plupart des patients avaient une maladie de Crohn localisée :

- au colon : 81,1 % (n=77/95) dans le groupe faible dose et 82,8 % (n=77/93) dans le groupe forte dose,
- à l'iléon : 78,9 % (n=75/95) dans le groupe faible dose et 75,3 % (n=70/93) dans le groupe forte dose.

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement pour le score d'inclusion PCDAI et la CRP (tableau 3). Chez les patients âgés de plus de 13 ans, le score CDAI à l'inclusion était plus élevé chez les patients du groupe forte dose par rapport au groupe faible dose. Le score PCDAI moyen à l'inclusion de $41,05 \pm 6,98$ confirmait le caractère modéré à sévère de la maladie.

⁴ Posologie correspondant à la posologie de l'AMM

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques démographiques	Adalimumab faible dose 10 ou 20 mg/2 semaines N=95	Adalimumab forte dose 20 ou 40 mg/2 semaines N=93	Total N=188
Sexe (n[%])			
Homme	54 (56,8)	51 (54,8)	105 (55,9)
Femme	41 (43,2)	42 (45,2)	83 (44,1)
Age (n[%])			
< 13 ans	35 (36,8)	31 (33,3)	66 (35,1)
≥ 13 ans	60 (63,2)	62 (66,7)	122 (64,9)
Moyenne (± ET, années)	13,5 ± 2,47	13,7 ± 2,52	13,6 ± 2,49
Médiane (années)	14 (6 à 17)	14 (7 à 17)	14 (6 à 17)
Poids (kg) (n[%])			
< 40 kg	35 (36,8)	32 (34,4)	67 (35,6)
≥ 40 kg	60 (63,2)	61 (65,6)	121 (64,4)
Poids (kg)			
Moyenne (± ET, kg)	44,4 ± 13,96	46,3 ± 16,79	45,3 ± 15,41
Médiane (kg)	43,0 (19 à 81)	44,0 (19 à 120)	43,0 (19 à 120)
IMC (kg/m²) moyen	18,20 ± 3,50	18,88 ± 4,836	18,54 ± 4,217
Taille (moyenne ± ET, cm)	154,4 ± 15,29	154,6 ± 14,20	154,5 ± 14,72

Au cours de ses échanges avec l'EMA, le laboratoire a défini la sévérité de la maladie en utilisant le score PCDAI médian à l'inclusion pour les patients inclus dans l'étude IMAGINE 1. Selon cette définition, les patients à l'inclusion avec un score PCDAI ≥ 40 ont été considérés au stade sévère, les patients à l'inclusion avec un score PCDAI < 40 ont été considérés au stade modéré.

Au total, 80 patients (43 %) présentaient un score PCDAI < 40 et 108 (57 %) un score PCDAI ≥ 40.

Tableau 3 : Caractéristiques d'activité de la maladie (Population ITT)

Paramètres d'activité de la maladie	Adalimumab faible dose 10 ou 20 mg/2 semaines N=95	Adalimumab forte dose 20 ou 40 mg/2 semaines N=93	Total N=188
Score PCDAI			
N	95	93	188
Moyenne (± ET)	40,76 ± 6,774	41,34 ± 7,210	41,05 ± 6,980
Médiane	40,00 (30,00 – 62,5)	40,0 (25,00 – 62,5)	40,00 (25,00 – 62,5)
Score CDAI (chez > 13 ans)			
N	60	62	122
Moyenne (± ET)	243,02 ± 73,085	279,31 ± 99,399	261,46 ± 88,979
Médiane	245,5 (80 – 432)	263,5 (75 – 470)	254,5 (75 – 470)
CRP mg / dL			
N	94	92	186
Moyenne (± ET)	2,24 ± 2,492	2,51 ± 3,544	2,38 ± 3,053
Médiane	1,31 (0 – 12,4)	1,16 (0 – 16,8)	1,21 (0 – 16,8)

CDAI = Crohn's Disease Activity Index ; PCDAI = Paediatric Crohn's Disease Activity Index

A l'inclusion, l'utilisation des immunosuppresseurs et des corticoïdes systémiques était similaire dans les deux groupes. Plus de la moitié des patients (62,2 %) recevait un traitement par immunosuppresseur et 37,8 % un traitement par corticoïdes systémiques.

Le pourcentage de patients ne prenant aucun traitement (corticoïdes ou immunosuppresseurs) était de 18,6 %, et 18,6 % des patients recevaient des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

Une proportion plus importante de patients recevait un traitement par immunosuppresseurs seuls (43,6 %) par rapport à ceux recevant un traitement par corticoïdes seuls (19,1 %).

L'utilisation antérieure d'infliximab a été comparable entre les 2 groupes de traitement. Environ 44 % des patients avaient déjà reçu un traitement par infliximab. A titre informatif, ce taux était de 49,6 % chez les patients adultes inclus dans l'étude CHARM. La grande majorité des enfants traités par infliximab (soit 98,8 %) avait eu une réponse initiale à l'infliximab, mais 80,7 % des patients avaient connu une perte de réponse, 33,7 % une intolérance et 16,9 % à la fois une perte de réponse et une intolérance au traitement.

➤ Résultat sur le critère principal de jugement

La proportion de patients ayant atteint le stade de rémission clinique selon le score PCDAI à la semaine 26 n'était pas différente entre les groupes adalimumab faible dose et forte dose (28,4 % versus 38,7 % respectivement, cf tableau 4).

Chez les patients non précédemment traités par infliximab, la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 26 était plus importante que chez ceux préalablement traités par infliximab, qu'il s'agisse du groupe adalimumab faible dose ou forte dose avec, cependant, une différence significative en faveur du groupe forte dose par rapport au groupe faible dose (56,9 % versus 35,2 % respectivement; $p = 0,026$).

Tableau 4 : Proportion de patients en rémission clinique à la semaine 26 (ITT, NRI)

	Ada faible dose 10 ou 20 mg /2semaines n/N (%)	Ada forte dose 20 ou 40 mg /2semaines n/N (%)	Différence ^a	95% IC ^b	p
Analyse population ITT (Méthode NRI)					
Total	27 /95 (28,4)	36/93 (38,7)	10,29	[-3,14 ; 23,71]	NS ^d
Utilisation antérieure d'infliximab					
Oui	8/41 (19,5)	7/42 (16,7)	-2,85	[-19,40 ; 13,71]	NS ^c
Non	19/54 (35,2)	29/51(56,9)	21,68	[3,05 ; 40,31]	0,026

ITT : population en intention de traiter ; NRI : méthode d'imputation des non répondants ; NS : non significatif

a. La différence est calculée entre le groupe faible dose et le groupe forte dose

b. Le calcul de l'intervalle de confiance est basé sur la loi normale

c. test de χ^2

d. test CMH en fonction de l'utilisation antérieure de l'infliximab

➤ Critères de jugement secondaires

Le premier critère de jugement parmi les 8 critères hiérarchisés était le taux de rémission clinique PCDAI à la semaine 52. Dans la mesure où il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 groupes sur ce critère (23,2 % dans le groupe faible dose et 33,3 % dans le groupe forte dose), les résultats sur les autres critères de jugement secondaires ne sont pas présentés.

➤ Analyse post hoc selon le stade de sévérité de la maladie de Crohn

Dans une analyse post hoc, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes faible dose et forte dose d'adalimumab dans les sous-groupes constitués selon le stade de sévérité de la maladie de Crohn sur la rémission clinique et la réponse clinique à la semaine 26 (Tableau 5).

Tableau 5 : Proportion de patients en rémission clinique et en réponse clinique à la semaine 26 en fonction du score PCDAI à l'inclusion (ITT, NRI)

	Adalimumab faible dose 10 ou 20 mg /2semaines n/N (%)	Adalimumab forte dose 20 ou 40 mg /2semaines n/N (%)	Différence ^a	p
Rémission clinique à S26				
PCDAI < 40	12/41 (29,3)	20/39 (51,3)	22,01	NS
PCDAI ≥ 40	15/54 (27,8)	16/54 (29,6)	1,85	NS
Réponse clinique à S 26				
PCDAI < 40	24/41 (58,5)	27/39 (69,2)	10,69	NS
PCDAI ≥ 40	33/54 (61,1)	37/54 (68,5)	7,41	NS

NS : non significatif

➤ Etude de suivi à long terme des patients de l'étude IMAGINE 1

Etude IMAGINE 2	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'adalimumab chez les patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn modérée à sévère.
Méthode	Etude non comparative
Durée de l'étude	La durée de l'étude est de 5 ans environ, soit 264 semaines.
Critères d'inclusion principaux	• Patients ayant terminé l'étude IMAGINE 1 jusqu'à la semaine 52 • Patients évalués comme répondeurs à n'importe quel moment de l'étude IMAGINE 1 (réponse définie par une diminution d'au moins 15 points du score PCDAI par rapport au score d'inclusion) • Patients évalués en « condition médicale acceptable » par l'investigateur principal, sur la base des résultats cliniques et d'examen de laboratoire effectués durant l'étude IMAGINE 1
Groupes de traitement	Pour les patients suivis en double aveugle dans l'étude IMAGINE 1, la posologie de l'adalimumab était fonction de leur poids : - poids < 40 kg : 20 mg toutes les 2 semaines - poids ≥ 40 kg : 40 mg toutes les 2 semaines A partir de la semaine 8, les patients avec une poussée de la maladie, définie par une augmentation du score PCDAI ≥ 15 points par rapport au score lors de leur dernière visite, pouvaient passer à une administration hebdomadaire à la même posologie Pour les patients suivis en ouvert dans l'étude IMAGINE 1 (recevant l'adalimumab à la posologie de 40 mg / semaine ou 20 mg / semaine), la posologie de l'adalimumab restait identique dans l'étude IMAGINE 2. Les patients avec une poussée de la maladie ou avec une augmentation du score PCDAI de 15 points pouvaient arrêter l'étude. A partir de la semaine 8, la posologie de l'adalimumab pouvait être augmentée à 40 mg / semaine pour les patients ayant vu leur poids augmenter au dessus de 40 kg
Critères de jugement	▪ Proportion de patients en rémission clinique PCDAI à chaque visite définie par un score PCDAI ≤ 10 points ▪ Proportion de patients en réponse clinique PCDAI à chaque visite définie par une diminution du score PCDAI ≥ 15 points par rapport au score d'inclusion dans l'étude IMAGINE 1 ▪ Proportions de patients âgés de plus de 13 ans en rémission clinique CDAI (définie par un score CDAI ≤ 150 points) et en réponse clinique CDAI (définie par une diminution du score CDAI ≥ 70 points)
Analyse statistique	Il était attendu que 70% des patients de l'étude IMAGINE 1 soient inclus dans l'étude. Les analyses d'efficacité effectuées utilisent la méthode du dernier cas observé (LOCF).

Résultats de l'étude

Les données présentées sont celles disponibles au 30 novembre 2010 (soit une analyse intermédiaire correspondant à un suivi maximal sur 108 semaines, la durée prévue de l'étude étant de 264 semaines).

Un total de 100 patients sur les 192 patients inclus dans l'étude IMAGINE 1 a été inclus dans l'étude de suivi IMAGINE 2 soit 52 % de l'effectif initial.

A la date du 30 novembre 2010, 22 patients (soit 22 %) ont arrêté l'étude de façon prématurée et 78 (78,0 %) poursuivaient l'étude. Les principaux motifs d'arrêt d'étude étaient : un événement indésirable (n = 7,7 %), un manque d'efficacité (n = 7,7 %), un retrait du consentement (n = 5,5 %).

Les caractéristiques démographiques étaient comparables à celles présentées dans l'étude IMAGINE 1. Une majorité de patients (65 %) avaient plus de 13 ans et 62 % avaient un poids ≥ 40 kg.

Les paramètres d'activité de la maladie étaient comparables à ceux de l'étude IMAGINE 1 (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres d'activité de la maladie des patients inclus dans l'étude IMAGINE 2

Paramètres d'activité de la maladie	
Paramètres	Tout adalimumab N = 100
Score PCDAI	
N	100
Moyenne ($\pm$ ET)	40,10 $\pm$ 6,656
Médiane	40,00 [25,0 ; 62,5]
Score CDAI	
N	64
Moyenne ($\pm$ ET)	244,55 $\pm$ 85,085
Médiane	239,5 [75 ; 470,]
CRP mg / dL	
N	98
Moyenne ($\pm$ ET)	2,27 $\pm$ 2,837
Médiane	1,14 [0,0 ; 14,4]

Jusqu'à la semaine 108, à l'exception des semaines 12 et 24, plus de 65 % des patients ont été évalués en **rémission clinique** définie par un score PCDAI ≤ 10 à chaque visite (Tableau 7).

Au moins 90 % des patients ont atteint la **réponse clinique PCDAI** définie par une diminution du score PCDAI de 15 points par rapport au score d'inclusion dans l'étude IMAGINE 1 à chaque semaine de visite (Tableau 7).

Toutefois, ces données non comparatives et intermédiaires, comportant un pourcentage important d'arrêt d'étude, ne permettent pas de conclure sur l'efficacité à long terme de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans.

Tableau 7 : Résultats de l'étude IMAGINE-2 au cours du temps (ITT, Cas observés)

	Rémission clinique PCDAI	Réponse clinique PCDAI	Rémission clinique PCDAI Patients âge > 13 ans
Semaine de visite	n/N (%) de patients Tout adalimumab	n/N (%) de patients Tout adalimumab	n/N (%) de patients Tout adalimumab
Semaine 0	67/100 (67,0)	95/100 (95,0)	57/64 (89,1)
Semaine 4	65/98 (66,3)	90/98 (91,8)	55/62 (88,7)
Semaine 8	67/96 (69,8)	91/96 (94,8)	57/60 (95,0)
Semaine 12	60/96 (62,5)	87/96 (90,6)	53/61 (86,9)
Semaine 24	59/94 (62,8)	88/94 (93,6)	54/59 (91,5)
Semaine 36	51/77 (66,2)	72/77 (93,5)	46/48 (95,8)
Semaine 48	39/55 (70,9)	50/55 (90,9)	33/35 (94,3)
Semaine 60	35/41(85,4)	40/41(97,6)	23/23(100)
Semaine 72	20/30 (66,7)	29/30 (96,7)	18/18 (100)
Semaine 84	15/20 (75,0)	18/20 (90,0)	11/14 (78,6)
Semaine 96	10/12 (83,3)	11/12 (91,7)	7/7 (100)
Semaine 108	5/5 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)

09.2 Tolérance

➤ Données de tolérance issues des études cliniques

La tolérance de l'adalimumab (HUMIRA) dans la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent a été évaluée à partir des données des deux études IMAGINE 1 et IMAGINE 2.

Les populations d'analyse de la tolérance portaient sur :

- la population d'analyse de l'induction de la rémission en ouvert de S0 à S4 (n=192)
- la population d'analyse de maintien de la rémission en double aveugle de S4 à S52 (n=188)
- la population d'analyse incluant tous les patients ayant reçu au moins une injection d'adalimumab dans l'étude IMAGINE 1 ou IMAGINE 2 ou population d'analyse « tout adalimumab » (n=192).

Les données d'exposition figurent dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Exposition à l'adalimumab dans les populations d'analyse d'induction et de maintien

Période d'induction, N = 192							
Exposition au traitement	Moyenne ± ET						
Durée (jours)	27,8 ± 2,16						
Nombre total d'injections	4,9 ± 1,48						
Dose totale d'adalimumab (mg)	195,7 ± 59,66						
Période de maintien, N = 188							
Exposition au traitement	Ada faible dose 10 mg / 20 mg toutes les 2 semaines			Ada forte dose 40 mg / 20 mg toutes les 2 sem.			Tout ada
	10 mg N = 31	20 mg N = 64	Total N = 95	20 mg N = 29	40 mg N = 64	Total N = 93	N=188
Durée (jours)	166,5 ± 123,08	190,4 ± 124,92	182,6 ± 124,17	184,8 ± 136,56	225,2 ± 122,19	212,6 ± 127,49	197,4 ± 126,39
Nombre total d'injections	11,8 ± 8,81	13,5 ± 8,90	13,0 ± 8,86	13,1 ± 9,75	15,8 ± 8,78	15,0 ± 9,13	14,0 ± 9,03
Dose totale d'adalimumab (mg)	126,8 ± 104,54	270,6 ± 177,91	223,7 ± 171,16	271,7 ± 210,48	632,5 ± 351,31	520,0 ± 355,30	370,3 ± 341,49

A travers les études IMAGINE 1 et IMAGINE 2, 192 patients au total ont été exposés au traitement par adalimumab, pour une exposition cumulée de 258,9 patients-années (PA). Parmi ces patients, 124 (soit 64,6 %) ont eu une exposition à l'adalimumab > 12 mois, 95 (soit 49,5 %) une exposition > 18 mois et 14 (soit 7,3 %) une exposition > 36 mois (Tableau 9).

Tableau 9 : Exposition à l'adalimumab dans les populations d'analyse « tout ada », « escalade de dose », « absence d'escalade de dose » et « faible dose toutes les 2 semaines »

Exposition au traitement	Tout adalimumab
	N = 192 n (%)
Durée (jours) Moyenne ± ET Médiane	492,6 ± 323,48 434 (14-1184)
Nombre total d'injections Moyenne ± ET Médiane	45,4 ± 30,14 44,5 (1-147)
Durée de l'exposition Jusqu'à 12 mois Jusqu'à 18 mois Jusqu'à 24 mois Jusqu'à 36 mois	124 (64,6) 95 (49,5) 69 (35,9) 14 (7,3)
Nombre total de patient-années (PA)	258,9

Période ouverte d'induction (Etude IMAGINE 1)

Durant la période d'induction, il a été observé des événements indésirables (EI) chez 52,6 % des patients, 47,8 % (33/69) avec le schéma d'induction 80/40 mg et 55,3 % (68/123) avec le schéma d'induction 160/80 mg. La plupart des EI étaient de sévérité légère à modérée.

Six patients ont rapporté un EI grave (3,1 %).

Vingt sept patients (14,1 %) ont rapporté une infection : cette infection était grave pour 2 patients. Aucun cas de tuberculose ou d'infection opportuniste n'a été observé.

Une réaction au site d'injection a été observée pour 22 patients (11,5 %) : il s'agissait de douleur au site d'injection pour 12 patients (6,3 %) et d'une réaction pour 10 patients (5,2 %).

Un patient a arrêté l'étude pour cause d'EI, une réaction modérée au niveau du site d'injection. Aucun cas de décès n'a été observé.

Période de maintien en double aveugle (Etude IMAGINE 1)

Des EI ont été rapporté chez 92,5 % (86/93) des patients du groupe adalimumab forte dose et 85,3 % (81/95) des patients du groupe adalimumab faible dose.

Les EI les plus fréquents ont été la maladie de Crohn (poussée ou aggravation), avec 30 EI dans le groupe faible dose (71,6 E/PA) et 23 EI dans le groupe forte dose (59,1 E/PA). Ces événements étaient d'intensité légère à modérée chez la majorité des patients (21/30 et 19/23 respectivement).

Le profil des EI survenus était comparable entre les 2 groupes de traitement.

Dans le groupe faible dose, les autres EI les plus fréquents ont été les maux de tête, les nasopharyngites, les infections respiratoires hautes et les vomissements.

Dans le groupe forte dose, les maux de tête, les infections respiratoires hautes, la fièvre et les nausées ont été observées chez plus de 10 % des patients.

L'incidence des d'infections a été de 181,1 E/PA dans le groupe forte dose et de 212,6 E/PA dans le groupe faible dose.

Aucun cas de tuberculose, de cancer, d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie démyélinisante ou de syndrome pseudo-lupique n'a été observé durant la période de maintien en double aveugle.

Les EI entraînant un arrêt d'étude ont été en grande majorité des poussées ou aggravation de la maladie de Crohn.

Population d'analyse tout adalimumab (études IMAGINE 1 et IMAGINE 2)

Il a été observé un événement indésirable chez 96 % (n=185/192) des patients avec une incidence de 844 événements pour 100 patients-années.

Les infections ont représenté l'EI le plus fréquemment observé chez 136 patients, soit 70,8 % des patients. Le pourcentage d'infections graves était de 8,9 %.

Les EI entraînant une sortie d'étude ont été en grande majorité des poussées ou aggravation de la maladie de Crohn.

Les EI graves ont été observés chez 77 patients (40,1 %). Les poussées de la maladie de Crohn étaient l'EI grave le plus fréquent (52 patients ; 27,1 %).

Les EI graves observés chez plus de 1 patient ont été : anémie (4 patients : 2,1 %), abcès abdominal (3 patients : 1,6 %), abcès anal (2 patients : 1,0 %), tachycardie (2 patients : 1,0 %), gastrite (2 patients : 1,0 %), et obstruction intestinale (2 patients : 1,0 %).

➤ Données de tolérance issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible (n°15) couvrant la période du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2010, rapporte une estimation mondiale de la répartition par âge et sexe des patients traités par HUMIRA extrapolée à partir des données d'utilisation d'HUMIRA aux USA.

Selon cette estimation, sur la période considérée, 1,8 % des patients exposés à HUMIRA sont des patients âgés de 0 à 18 ans, ce qui représente 16 835 patients (soit 6 854 patients-années).

Dans la population pédiatrique, la majorité des cas médicalement confirmés concerne des patients traités dans la moitié des cas pour une maladie de Crohn (essais cliniques essentiellement) et pour 19 % des cas pour une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

L'âge médian de ces patients est de 15 ans.

Concernant les effets regroupés dans les 5 premiers SOC (Catégorie de Systèmes ou Organes) :

- les troubles généraux sont essentiellement représentés par des réactions au site d'injection. ;
- les troubles gastro-intestinaux sont majoritairement en rapport avec la maladie de Crohn ;
- les infections sont représentées par des infections à herpes virus ou des infections ORL (rhinopharyngite, sinusite) ;
- les troubles cutanés sont représentés par des réactions cutanées, urticaires, prurit et psoriasis ;
- les troubles neurologiques sont principalement représentés par des céphalées et des vertiges.

➤ Données de tolérance 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 le fait que « 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 », a été ajouté 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

Une étude composée d'une phase ouverte d'induction de 4 semaines sélectionnant les « répondeurs » et, chez ces répondeurs, d'une phase de maintien de 48 semaines, randomisée a comparé en double-aveugle deux schémas posologiques d'adalimumab (HUMIRA) dans le traitement de la maladie de Crohn active et sévère chez l'enfant

La posologie administrée pendant la phase d'induction était celle préconisée par l'AMM s'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement (poids ≥ 40 kg 160 mg à S0 et 80 mg à S2 ; poids < 40 kg : 80 mg à S0 et 40 mg à S2).

Deux schémas posologiques (un schéma dit «faible dose» et un schéma dit «forte dose») ont été comparés durant la phase de maintien de la rémission :

- groupe forte dose qui est celle préconisée par l'AMM
 - poids < 40 kg : 20 mg une semaine sur deux.
 - poids ≥ 40 kg : 40 mg une semaine sur deux
- groupe faible dose :
 - poids < 40 kg : 10 mg une semaine sur deux
 - poids ≥ 40 kg : 20 mg une semaine sur deux

Les patients étaient âgés de 6 à 17 ans avaient une maladie de Crohn confirmée par endoscopie ou imagerie, étaient naïfs d'anti-TNF alpha ou en échec ou intolérant à l'infliximab et avaient un score PCDAI > 30 malgré un traitement concomitant par corticostéroïde oral, et/ou azathioprine ou 6-mercaptopurine ou méthotrexate.

Sur les 192 enfants inclus dans la phase d'induction, 188 ont intégré la phase de maintien en double-aveugle. Parmi les 188 patients, 80 (43 %) avaient un score PCDAI < 40 (stade modéré) et 108 (57 %) un score PCDAI ≥40 (stade sévère), selon la définition de la sévérité de la maladie proposée par le laboratoire.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux schémas posologiques d'adalimumab pour

- La proportion de patients ayant atteint le stade de rémission clinique selon le score PCDAI à la semaine 26 (PCDAI ≤10) (critère principal)
- Le taux de rémission clinique PCDAI à la semaine 52

Une étude ouverte, de suivi sur une durée de 264 semaines des patients de l'étude précédente a des résultats intermédiaires à 108 semaines qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité au long cours de l'adalimumab.

Aucune étude n'a comparé l'adalimumab (HUMIRA) à l'infliximab (REMICADE) dans la maladie de Crohn active, sévère chez l'enfant et l'adolescent,

Chez les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab,

- 96 % ont eu au moins un événement indésirable (EI) soit une incidence de 844 événements pour 100 patients-années.
- les infections ont été l'EI le plus fréquent (70,8 % des patients) et 8,9 % des patients ont eu une infection grave.
- les EI entraînant un arrêt d'étude ont été en majorité une aggravation de la maladie de Crohn.
- les EI graves ont été observés chez 40,1 % des patients et étaient représentés le plus souvent par les poussées de la maladie de Crohn (27,1 %).
- les EI graves observés chez plus de 1 patient ont été : anémie (2,1 %), abcès abdominal (1,6 %), abcès anal (1,0 %), tachycardie (1,0 %), gastrite (1,0 %), et obstruction intestinale (1,0 %).

09.4 Programme d'études

Le PGR prévoit la mise en place d'un registre international (registre P11-292) de suivi des enfants et adolescents traités par HUMIRA dans la maladie de Crohn. Ce registre couvrira une période de 10 ans. La soumission du protocole final est prévue pour août 2013, un premier rapport intermédiaire annuel est prévu pour août 2014.

La prise en charge de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent est progressive par l'association des traitements conventionnels (nutrition, 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) puis en dernière alternative médicamenteuse les anti-TNF.

Les anti-inflammatoires intestinaux (5-aminosalicylés) constituent la première ligne de traitement des poussées et de prévention des rechutes d'intensité faible à modérée (mésalazine) ou en cas d'atteinte colique (sulfasalazine).

Les corticoïdes par voie systémique sont donnés en deuxième ligne, en cas d'échec, de forme plus active ou d'échappement. Ce traitement doit être temporaire pour ne pas compromettre la croissance.

Les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine (hors AMM)) ou le méthotrexate (hors AMM, chez les patients résistants ou intolérants à azathioprine/6-mercaptopurine) sont proposés pour faciliter le sevrage en corticoïdes.

Les anti-TNF sont la dernière alternative médicamenteuse pour la maladie de Crohn à un stade avancé. Dans la prise en charge de la maladie de Crohn, les anti-TNF alpha sont utilisés dans la maladie de Crohn active, sévère avec réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance aux traitements conventionnels (5 amino-salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs).

La chirurgie représente le traitement de dernière ligne.

HUMIRA est un médicament de deuxième intention dans 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.

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 de plus 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 chez l'enfant et l'adolescent ayant une maladie de Crohn active, sévère.

► Il existe une alternative thérapeutique, l'infliximab (REMICADE).

► HUMIRA est un médicament de deuxième intention dans 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 ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

► 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 représenté par la maladie de Crohn de l'enfant est faible, compte tenu du moindre nombre de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Crohn, y compris chez l'enfant, est 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, Médicaments pédiatriques).

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 conditions 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 informations, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important dans l'extension d'indication du « *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* ».

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 %

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 de HUMIRA correspond aux enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn active, sévère, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel de première intention.

Données d'incidence

L'incidence annuelle de la maladie de Crohn chez l'enfant en France peut être estimée à partir du registre EPIMAD⁵ à 2,3 pour 100 000.

En appliquant ce chiffre à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans (données INSEE bilan démographique au 1^{er} janvier 2012, 9 215 985), la population d'enfants atteints de maladie de Crohn peut être estimée à 212 nouveaux cas par an. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de malades sévères non répondeurs aux traitements conventionnels, susceptibles d'être traités par HUMIRA.

Estimation/conclusion

Le nombre de patients âgés de 6 à 17 ans éligibles à un traitement par HUMIRA ne peut donc être estimé avec précision au sein des 212 nouveaux cas par an d'enfants atteints de maladie de Crohn.

⁵ Vernier- Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural History of Pediatric Crohn's disease: a population based cohort study. Gastroenterology 2008 ; 135 : 1106-1113

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

► Demandes de données

La Commission de transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme des enfants atteints de maladie de Crohn 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 PCDAI, existence de fistules, sténoses, complications infectieuses...), existence d'un retard staturo-pondéral.
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux (notamment corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés,
- La fréquence des arrêts de traitement et leur motif.
- Le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long terme y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (colectomie, résection du grêle...),
- L'impact sur la croissance staturo-pondérale et le retard pubertaire, notamment en lien avec le niveau de sevrage en corticoïdes.
- La tolérance à long terme de cette spécialité.

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.

Le protocole et la durée de l'étude devront être justifiés par un comité scientifique indépendant.