

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 janvier 2016
a fait l'objet d'une audition le 2 mars 2016.*

adalimumab**HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré remplie**

B/2 (CIP : 34009 362 230 5 9)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré remplie

B/2 (CIP : 34009 378 014 5 4)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Humira est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. »

SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS » compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité très modeste et limitée dans le temps principalement évaluée à partir d'un score peu cliniquement pertinent ; - de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette pathologie ; - et des incertitudes majeures sur la tolérance à long terme aux doses préconisées.
ASMR	Sans objet.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 08/09/2009 (procédure centralisée) ; Extension d'indication : 28/07/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie ou en dermatologie. Médicament d'exception.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB04 Adalimumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités de la spécialité HUMIRA (adalimumab) dans l'extension d'indication suivante : « traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde (PR) :

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 :

Spondyloarthrite ankylosante (SA) :

Humira est indiqué pour le traitement de la spondyloarthrite 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 (RPs) :

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 (cf Pharmacodynamie), et qu'il 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.

Hidrosadénite suppurée (HS) :

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

Maladie de Crohn (MC) :

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.

Rectocolite hémorragique (RCH) :

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 (AJI) :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, cf Pharmacodynamie). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite :

Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (cf Pharmacodynamie).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent :

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

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 à partir de 6 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.»

04 POSOLOGIE

« **Hidrosadénite suppurée :**

Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit (cf Pharmacodynamie).

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (cf Pharmacodynamie). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hydrosadénite suppurée (HS), ou maladie de Verneuil, est une maladie chronique des glandes apocrines d'origine inconnue. Elle est caractérisée par l'apparition de nodules et d'abcès douloureux évoluant vers la suppuration, la fistulisation et la cicatrisation hypertrophique. Ces lésions sont principalement retrouvées dans les régions axillaires et inguinales. L'HS est essentiellement faite de poussées douloureuses, et le plus souvent suppuratives, survenant après une période de rémission (formes légères) ou sur un fond continu (formes plus sévères). L'évolution des lésions péri-anales en carcinome épidermoïde a été observée dans de rares cas (entre 1,7 et 3,2%).

Selon la classification de Hurley, il existe trois stades de gravité des lésions :

- le stade I est représenté par l'apparition d'abcès unique ou multiples sans fistule ni processus cicatriciel fibreux ;
- le stade II par des abcès récidivants avec fistules et cicatrices, uniques ou multiples avec des lésions non coalescentes ;
- et le stade III par une atteinte diffuse avec multiples abcédations interconnectées et des trajets fistuleux.^{1 2 3 4}

La prise en charge des formes légères (stade I) repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (hygiène stricte, un séchage soigneux des plis) et le contrôle des facteurs de risques (tabac, surcharge pondérale) associés à des traitements topiques (antiseptiques, antibiotiques).

En plus de ces traitements, une antibiothérapie orale prolongée est généralement instaurée dans les formes plus sévères (stade II et III) puisque une infection bactérienne des lésions est fréquente sans que l'on sache si celle-ci est une cause ou conséquence de la maladie. Les germes appartiennent essentiellement à deux classes : les staphylocoques coagulase négatifs (SCN) et les anaérobies⁵. La doxycycline et l'association dalacine/rifampicine figurent parmi les antibiothérapies prolongées plus fréquemment instaurées⁶. En cas de douleur importante, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes peuvent être utilisés, et une intervention chirurgicale (incision et drainage) peut être effectuée sur les abcès douloureux.

Les traitements hormonaux (anti-androgènes), les rétinoïdes, la radiothérapie, les immunosuppresseurs et de nombreux autres traitements ont été utilisés avec pour objectif d'espacer les poussées des formes les plus sévères (stade II et III). Ils se sont généralement révélés insatisfaisants sur le long terme. A ce jour, l'exérèse chirurgicale large est le seul

¹ La maladie de Verneuil. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf> page consultée le 07/12/2015

² Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2012; 366: 158-64

³ Pauchot J et al. La maladie de Verneuil : physiopathologie, diagnostic, complications et traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2008 ; 7 : 69-73

⁴ Gill L et al. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. F1000Prime Rep 2014; 6:112

⁵ Guet-Revillet H et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. Emerg Infect Dis 2014; 20: 1990-98.

⁶ Revuz J. Les traitements antibiotiques dans l'hydrosadénite suppurée-maladie de Verneuil. Ann Dermatol Venerol 2012 ; 139 : 532-41.

traitement curatif. Les anti-TNF α ont été également utilisés sans être considérés comme une avancée majeure dans la prise en charge de ces patients^{7 8}.

Bien qu'aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de l'HS, les traitements utilisés dans cette maladie sont généralement suffisant pour contrôler correctement des formes légères (stade I). En revanche, pour les formes les plus sévères (stade II et III) les traitements utilisés ne permettent souvent qu'une atténuation des symptômes. Disposer de médicaments démontrant une efficacité en terme de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées, et de diminution du recours à la chirurgie permettra de mieux répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

⁷ E Sbidian et al. Anti-TNF α therapy for hidradenitis suppurativa. Results from a national cohort study between 2000 and 2013. Br J Dermatol 2015. Research Letter.

⁸ Ingram JR et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10: CD010081

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée. Une antibiothérapie au long cours (doxycycline ou association dalacine/rifampicine notamment) est cependant très largement instaurée dans les formes modérées à sévères de cette maladie.

06.2 Autres technologies de santé

Le traitement chirurgical est généralement réservé aux stades II et III :

- exérèse locale pour les abcès chroniques et suppuratifs ;
- extériorisation des abcès et des fistules suivie de cicatrisation dirigée ;
- exérèse large et profonde pouvant nécessiter une greffe de peau (seule option curative).

► Conclusion

Compte tenu du fait que HUMIRA doit être utilisé en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel, il n'existe pas de médicament comparateur cliniquement pertinent. En revanche, la chirurgie, seule option curative, est un comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Libellé
Pays membre de l'EMA	Oui (28/07/2015)	Traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS
USA	Oui (septembre 2015)	Traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère
Australie	En cours d'évaluation	/
Canada		

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Libellé
Allemagne, Danemark Grèce Irlande Pays-Bas Suède Espagne Finlande	Oui	Population de l'AMM
Italie Norvège Portugal Royaume-Uni	Evaluation en cours	/
Autriche Suisse	Non (dépôt de dossier prévu en 2016)	/

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de 2 études de phase III randomisées, comparatives versus placebo, double aveugle aux méthodologies similaires (PIONEER I et PIONEER II) détaillées ci-dessous :

	Etudes PIONEER I ET PIONEER II (non publiées)
Objectif principal de l'étude et population étudiée	Déterminer l'efficacité et la tolérance de 12 semaines de traitement par adalimumab versus placebo chez des patients atteints d'une HS modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge > 18 ans ; - maladie diagnostiquée depuis au moins 1 an ; - lésions présentent à au moins 2 zones anatomiques différentes dont au moins une au stade II ou III de Hurley ; - réponse insuffisante⁹ à au moins 3 mois (90 jours) d'antibiothérapie orale pour le traitement de l'HS (ou intolérance documentée, ou contre-indication) ; - maladie stable pendant au moins 60 jours précédant l'inclusion ; - nombre d'abcès et de nodules inflammatoires ≥3 à la randomisation ; - pour les femmes : ménopause constatée depuis au moins 1 an, ou stérile, ou sous contraception (jusqu'à 150 jours après la dernière dose).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de traitement par adalimumab ou un autre anti TNF ; - autre maladie de la peau ou autre maladie pouvant interférer avec l'évaluation de l'HS (infections notamment) ; - traitement topique de l'HS pendant les 14 jours précédant l'inclusion ; - traitement systémique non biologique pouvant impacter l'HS pendant les 28 jours précédant l'inclusion ; - traitement par antalgique pour une douleur liée à l'HS pendant les 14 jours précédant l'inclusion, - nombre d'abcès ou de nodules inflammatoires >20 à l'inclusion ; - tuberculose récurrente ou active, hépatite B, HIV, infection virale systémique ; - antécédent d'infection invasive, de maladie démyélinisante, d'insuffisance cardiaque, ou d'AVC. - étude PIONEER I uniquement : antibiothérapie orale pendant les 28 jours précédant la première visite ; - étude PIONEER II uniquement : dose non stabilisée d'un antibiotique oral (doxycycline ou minocycline) pendant les 28 jours précédant la première visite ;
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients répondeurs au score Hi-SCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) à S12 défini comme la réduction d'au moins 50% du nombre de lésion inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.</p> <p>Ce score Hi-SCR a été développé par le laboratoire sur la base d'une analyse post-hoc des données de l'étude de phase II¹⁰. D'après cette analyse, le score Hi-SCR est statistiquement corrélé¹¹ au score HS-PGA (Hidradenitis suppurativa physician's global assessment), au score de Sartorius modifié, au stade de Hurley, à une l'échelle d'évaluation de l'impact sur l'activité quotidienne WPAI-TAI, à l'échelle visuelle analogique et à l'échelle de qualité de vie DLQI¹².</p>

⁹ Aggravation d'une lésion (selon la classification de Hurley), intervention chirurgicale, douleur interférant avec la vie quotidienne non soulagée par les antalgiques OTC ou nécessitant un opioïde, écoulement des lésions interférant avec la vie quotidienne, augmentation du nombre de zones anatomiques concernées, au moins 1 nouvel abcès ou 1 nouvelle fistule.

¹⁰ Kimball A B et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Ann Intern Med 2012; 157: 846-55

¹¹ Rho de Spearman compris entre -0,61 (relation forte) et -0,27 (faible relation), p<0,001

¹² Kimball AB et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa clinical Response (Hi-SCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. Br J Dermatol 2014; 171: 1434-42

<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères secondaires hiérarchisés :</u></p> <p>1) pourcentage de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) à S12 parmi les patients avec un stade Hurley II à l'inclusion.</p> <p>2) pourcentage de patients répondeurs au score de douleur NRS30¹³ à S12 parmi les sujets avec un score NRS ≥ 3 à l'inclusion ;</p> <p>3) variation du score Sartorius modifié¹⁴ entre l'inclusion et S12.</p> <p><u>Autre critère secondaire :</u> qualité de vie (échelle DLQI).</p>		
<p>Déroulement de l'étude et groupes de traitement</p>	<p>Après une période de sélection, les études se sont déroulées en deux phases : une phase A identique dans les deux études et une phase B différente à visée exploratoire (cf. schéma des études en annexe).</p> <p>Phase A : les patients ont été randomisés pour recevoir en aveugle pendant 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit de l'adalimumab 160 mg à J1, 80 mg à j15 puis 40 mg/semaine de J30 à la fin de la semaine 12. - soit l'équivalent placebo. <p>La randomisation a été stratifiée sur la sévérité du patient (classification de Hurley)</p> <p>Tous les sujets répondeurs Hi-SCR à S12 pouvaient entrer dans la phase B des études jusqu'à ce qu'une perte de réponse au traitement soit constatée. Les patients non répondeurs à S12 pouvaient également entrer dans la phase B, toutefois si leur nombre de lésions inflammatoires (nodules et abcès) avait augmenté ou n'avait pas diminué à S16 par rapport à l'inclusion, ils étaient exclus de l'étude.</p> <table border="1" data-bbox="403 813 1445 1205"> <tr> <td data-bbox="403 813 930 1205"> <p><u>Phase B de l'étude PIONEER I (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo ont reçu de l'adalimumab 40 mg/semaine (après une dose de charge de 160 mg à J1 et de 80 mg à J15) ; - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) ; o soit de l'adalimumab 40 mg/15 jours (posologie réduite) ; o soit un placebo. </td> <td data-bbox="930 813 1445 1205"> <p><u>Phase B de l'étude PIONEER II (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo sont restés sous placebo. - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) o soit de l'adalimumab 40 mg /15 jours (posologie réduite) o soit un placebo </td> </tr> </table> <p>Tout patient entrant dans la phase B étaient éligibles à l'étude d'extension M12-555 (non détaillée dans cet avis).</p>	<p><u>Phase B de l'étude PIONEER I (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo ont reçu de l'adalimumab 40 mg/semaine (après une dose de charge de 160 mg à J1 et de 80 mg à J15) ; - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) ; o soit de l'adalimumab 40 mg/15 jours (posologie réduite) ; o soit un placebo. 	<p><u>Phase B de l'étude PIONEER II (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo sont restés sous placebo. - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) o soit de l'adalimumab 40 mg /15 jours (posologie réduite) o soit un placebo
<p><u>Phase B de l'étude PIONEER I (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo ont reçu de l'adalimumab 40 mg/semaine (après une dose de charge de 160 mg à J1 et de 80 mg à J15) ; - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) ; o soit de l'adalimumab 40 mg/15 jours (posologie réduite) ; o soit un placebo. 	<p><u>Phase B de l'étude PIONEER II (24 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients du groupe placebo sont restés sous placebo. - les patients du groupe adalimumab ont été à nouveau randomisés avec maintien de l'aveugle pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> o soit de l'adalimumab 40 mg/ semaine (même schéma que phase A) o soit de l'adalimumab 40 mg /15 jours (posologie réduite) o soit un placebo 		
<p>Traitements associés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation quotidienne d'antiseptiques sur les lésions (chlorexidine, triclosan, peroxyde de benzoyle, ou solution diluée d'hypochlorite de sodium dans le bain). • L'utilisation d'antalgique était possible en cas de lésion douloureuse (paracétamol, ibuprofène, ou tramadol si douleur liée à l'hydrosadénite suppurée non soulagée par le paracétamol ou l'ibuprofène). • Deux types d'interventions chirurgicales étaient autorisées pendant l'étude en cas de lésion douloureuse non soulagée par les antalgiques : <ul style="list-style-type: none"> - injections intra-lésionnelle d'acétonide triamcinolone ; - incision et drainage. <p>Au-delà de 2 interventions pendant la période A, les patients ont été exclus de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etude PIONEER I seulement :</u> une antibiothérapie de recours était possible (minocycline ou doxycycline à 100mg/deux fois jour) en cas d'augmentation d'au moins 150% du nombre de lésions inflammatoires (nodules + abcès) à S4 ou S8. • <u>Etude PIONEER II seulement :</u> une antibiothérapie concomitante (minocycline ou doxycycline à 100mg/deux fois jour) était possible si la dose avait été stable pendant les 4 semaines précédant l'inclusion. 		

¹³ Un patient a été considéré comme répondeur si une diminution d'au moins 30% et d'une unité de l'échelle NRS a été constatée entre l'inclusion et la semaine 12

¹⁴ Autre échelle d'évaluation de la sévérité de la maladie. Plus le score augmente plus la maladie est sévère, il n'existe pas de valeur seuil.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse que le pourcentage de patients répondeurs au score Hi-SCR serait similaire à celui observé dans l'étude de phase II à savoir 61% dans le groupe adalimumab toutes les semaines et 16% dans le groupe placebo, le recrutement de 150 patients par groupe était nécessaire pour mettre en évidence cette différence avec une puissance de 90% au risque d'erreur 5%.
Analyse statistique	Le pourcentage de patients répondeurs Hi-SCR a été comparé entre les deux groupes par le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le stade de sévérité défini par la classification de Hurley (stade II vs stade III) et selon l'utilisation concomitante d'antibiotique (étude PIONEER II uniquement). Les analyses ont été conduites en intention de traiter (ITT). Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour la période B des études (exploratoire).

RESULTATS :

1) Caractéristiques des patients inclus

Un total de 633 patients a été inclus dans ces deux études : 307 dans l'étude PIONEER I et 326 dans l'étude PIONEER II. Ils étaient en moyenne âgés de 37 ans dans l'étude PIONEER I et de 35,5 ans dans l'étude PIONEER II. Le diagnostic de leur maladie avait été fait 9 ans en médiane auparavant dans les 2 études. Les caractéristiques des patients ont été globalement comparables entre les groupes de traitement. En revanche, la maladie des patients de l'étude PIONEER I semblait en moyenne plus sévère que celle des patients de l'étude PIONEER II : à l'inclusion leur score Satorius moyen (149,1 versus 115,0) ainsi que leur nombre moyen de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) (14,3 versus 11,3) étaient plus élevés. Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été comparable dans les deux études quel que soit le groupe de traitement (cf. tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus

	PIONEER I		PIONEER II	
	Groupe adalimumab	Groupe placebo	Groupe adalimumab	Groupe placebo
Patients randomisés, n	153	154	163	163
Stade II, n (%)	80 (52,3)	81 (52,6)	86 (52,8)	89 (54,6)
Stade III, n (%)	73 (47,7)	73 (47,4)	77 (47,2)	74 (45,4)
Score Satorius modifié, moyenne	151,0	147,3	107,5	122,6
Arrêts prématurés de traitement, n (%)	8 (5,2)	7 (4,5)	8 (4,9)	12 (7,4)
Effet indésirable, n	0	1	3	5
Retrait du consentement, n	4	4	4	3
Perdu de vue, n	1	2	0	3
Violation du protocole, n	1	0	0	0
Autre, n	2	0	1	1
Nombre de lésions, moyenne (ET)				
Abcès et nodules inflammatoires	14,3 (11,9)	14,4 (14,8)	10,7 (8,1)	11,9 (11,0)
Abcès	2,8 (3,5)	2,7 (3,7)	2,0 (2,6)	2,4 (3,3)
Nodules inflammatoires	11,5 (10,9)	11,6 (13,9)	8,6 (6,9)	9,4 (9,6)
Fistules drainantes	4,6 (5,2)	3,8 (4,4)	3,0 (4,1)	3,7 (5,2)
Cicatrices hypertrophiques	10,1 (33,9)	7,5 (10,3)	6,4 (14,2)	7,0 (11,9)

2) Traitements antérieurs

- PIONEER I :

La totalité des patients de cette étude avait été traités au préalable par un antibiotique (doxycycline, clindamycine et minocycline majoritairement), et 22% par un rétinoïde. Chez environ 11% des patients, une intervention chirurgicale avait été nécessaire.

- PIONEER II :

Les antécédents de traitements des patients de cette étude étaient globalement similaires : plus de 98% des patients de l'étude PIONEER II avaient été traités par un antibiotique (doxycycline, clindamycine et minocycline majoritairement) et 26% par des rétinoïdes. Environ 14% avaient eu au moins une intervention chirurgicale auparavant le traitement de leur HS.

3) Co-traitements

La totalité des patients de deux études avait un traitement concomitant pendant l'étude, les plus fréquents (>5%) sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous. Dans l'étude PIONEER II, 63 patients (19,3%) étaient sous antibiothérapie concomitante (autorisée par le protocole) pendant l'étude.

Tableau 2 : traitements concomitants les plus fréquents (>10%)

	PIONEER I		PIONEER II	
	Groupe adalimumab N=153	Groupe placebo N=154	Groupe adalimumab N= 163	Groupe placebo N=163
Traitement concomitant :	153 (100)	154 (100)	163 (100)	163 (100)
ibuprofène	64 (41,8)	64 (41,6)	51 (31,3)	64 (39,3)
paracétamol	34 (22,2)	39 (25,3)	62 (38,0)	57 (35,0)
agents rétinoïdes	39 (25,5)	33 (21,4)	48 (29,4)	41 (25,2)
corticoïdes	41 (26,8)	29 (18,8)	28 (17,2)	27 (16,6)
tramadol	16 (10,5)	20 (13,0)	21 (12,9)	24 (14,7)
triamcinolone	23 (15,0)	13 (8,4)	12 (7,4)	14 (8,6)
doxycycline	5 (3,3)	12 (7,8)	21 (12,9)	17 (10,4)

NB : Ce tableau n'inclus pas les traitements concomitants par antiseptiques dont l'utilisation quotidienne était imposée par les protocoles.

4) Critère principal de jugement

Dans les deux études, l'adalimumab a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal :

- dans PIONEER I 41,8% des patients du groupe adalimumab contre 26,0% de ceux du groupe placebo étaient répondeurs Hi-SCR (différence = 15,9% IC95% = [5,3 ; 26,5]) ;
- dans PIONEER II 58,9% des patients du groupe adalimumab contre 27,6% des patients du groupe placebo étaient répondeur Hi-SCR (différence = 31,5 % IC 95% = [20,7 ; 42,2]).

Ces résultats sont concordants avec ceux issus des analyses en sous-groupes. Cependant, on remarque qu'ils ne sont pas homogènes entre les deux études : dans PIONEER I, où la maladie des patients était en moyenne plus sévère, la quantité d'effet de l'adalimumab semble deux fois moins importante que dans PIONEER II (cf. tableau 3 pour l'ensemble des résultats).

Tableau 3 : critère de jugement principal (population ITT)

	Groupe adalimumab n/N (%)	Groupe placebo n/N (%)	Différence % [IC 95%]
PIONEER I			
Total	64/153 (41,8)	40/154 (26,0)	15,9 [5,3 ; 26,5]
Sous-groupe :			
Stade II	37/83 (44,6)	25/84 (29,8)	14,8 [0,3 ; 29,3]
Stade III	27/70 (38,6)	15/70 (21,4)	17,1 [2,2 ; 32,1]
PIONEER II			
Total	96/163 (58,9)	45/163 (27,6)	31,5 [20,7 ; 42,2]
Sous-groupe :			
Stade II	53/85 (62,4)	32/87 (36,8)	25,5 [10,5 ; 40,5]
Stade III	43/78 (55,1)	13/76 (17,1)	38,1 [22,8 ; 53,3]
Antibiothérapie	20/31 (64,5)	7/32 (21,9)	42,6 [17,8 ; 67,5]
Sans antibiothérapie	76/132 (57,6)	38/131 (29,0)	28,6 [16,9 ; 40,6]

5) Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Dans l'étude PIONEER I, aucune différence entre le groupe adalimumab et le groupe placebo n'a été mise en évidence sur les trois critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 4).

Dans l'étude PIONEER II, l'adalimumab a démontré sa supériorité versus placebo sur :

- le pourcentage de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires à S12 parmi ceux avec une maladie stade II à l'inclusion (51,8% versus 32,2%, différence = 19,5% IC 95% = [4,7 ; 34,2]) ;
- le pourcentage de patients répondeurs NRS30 à S12 parmi ceux avec un score NRS \geq 3 à l'inclusion (45,7% versus 20,7%, différence = 25,1% IC 95% = [12,7 ; 37,6]) ;
- la variation du score de Sartorius modifié entre l'inclusion et S12 (-28,9 versus -9,5, différence = -19,4 IC95% = [-28,6 ; -10,1]).

Les quantités d'effet sur ces 3 critères sont toutefois très modestes (cf. tableau 4 pour l'ensemble des résultats).

Tableau 4 : critères secondaires de jugement hiérarchisé (population ITT évaluable)

	Groupe adalimumab	Groupe placebo	Différence % [IC 95%]
PIONEER I			
% de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires à S12 parmi ceux avec un stade Hurley II à l'inclusion, n/N (%)	24/83 (28,9)	24/84 (28,6)	0,3 [-2,2 ; 16,9]
% de patients répondeurs au score de douleur NRS30 à la S12 parmi ceux avec un score NRS \geq 3 à l'inclusion, n/N (%)	34/122 (27,9)	27/109 (24,8)	2,8 [-8,6 ; 14,2]
variation du score Sartorius modifié	-24,4	-15,7	-8,7 [-19,7 ; 2,4]
PIONEER II			
% de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires) à S12 parmi ceux avec un stade Hurley II à l'inclusion, n/N (%)	44/85 (51,8)	28/87 (32,2)	19,5 [4,7 ; 34,2]
% de patients répondeurs au score de douleur NRS30 à la S12 parmi ceux avec un score NRS \geq 3 à l'inclusion, n/N (%)	48/105 (45,7)	23/111 (20,7)	25,1 [12,7 ; 37,6]
variation du score Sartorius modifié	-28,9	-9,5	-19,4 [-28,6 ; -10,1]

6) Autres critères secondaires

- *Qualité de vie*

Dans les deux études, les différences d'amélioration entre les deux groupes de qualité de vie selon l'échelle DLQI ont été statistiquement significatives, mais cliniquement non pertinentes (seuil de 5 points, cf. tableau 5 pour détail).

Tableau 5 : qualité de vie selon l'échelle DLQI

	Groupe adalimumab	Groupe placebo	Différence [IC 95%]
PIONEER I	-5,4	-2,9	-2,5 [-3,8 ; -1,8]
PIONEER II	-5,1	-2,3	-2,8 [-4,1 ; -1,5]

- *Interventions chirurgicales*

Un total de 18 interventions chirurgicales mineures (incision et drainage ou injections intra-lésionnelle d'acétonide triamcinolone) ont été nécessaires pendant la phase A de l'étude PIONEER I : 10 dans le groupe adalimumab et 8 dans le groupe placebo. Ces interventions chirurgicales ont été moins fréquentes pendant la phase A de l'étude PIONEER II (10 interventions effectuées : 1 dans le groupe adalimumab et 9 dans le groupe placebo).

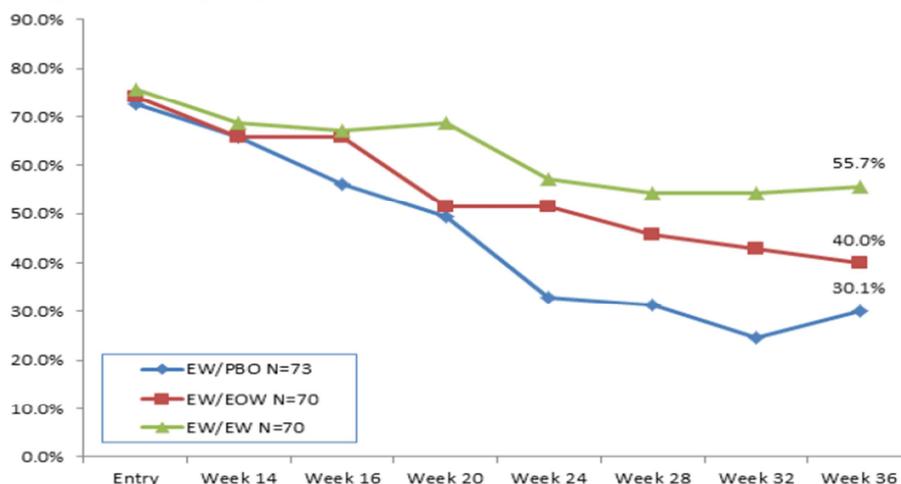
7) Phase B (exploratoire)

La presque totalité des patients ayant terminés la phase A sont rentrés dans la phase B de 24 semaines supplémentaires, toutefois seulement la moitié l'ont terminé (cf. diagramme des flux en annexe 2).

Dans l'étude PIONEER I, parmi les patients évaluable, 41% de ceux qui ont reçu un placebo dans la phase A et de l'adalimumab en phase B étaient répondeurs Hi-SCR à S36. Dans l'étude PIONEER II les patients du groupe placebo de la phase A sont restés sous placebo.

Sur l'ensemble des patients évaluable, le nombre de répondeurs dans les groupes adalimumab des phases A a progressivement diminué jusqu'à S36 quel que soit le groupe dans lequel les patients ont été re-randomisés (cf. figure 1).

Figure 1 : pourcentage de répondeurs Hi-SCR par visite (résultats groupés des phases B)



08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Pendant les phases A (12 semaines) plus de la moitié des patients inclus ont eu au moins 1 événement indésirable (EI) quel que soit leur groupe de traitement. Les pourcentages d'EI grave, et d'EI de grade 2 ou plus ont été comparables entre les groupes adalimumab et placebo, voire numériquement plus élevé dans les groupes placebo (cf. tableau 6 pour détails).

Tableau 6 : tolérance dans les phases A des études PIONEER I ET PIONEER II

	PIONEER I		PIONEER II	
	Groupe adalimumab N=153	Groupe placebo N=152	Groupe adalimumab N=163	Groupe placebo N=163
Au moins 1 EI	81 (52,9)	94 (61,8)	94 (57,7)	109 (66,9)
Au moins 1 EI grave	3 (2,0)	5 (3,3)	3 (1,8)	6 (3,7)
Au moins un EI de grade 2 ou +	10 (6,5)	9 (5,9)	7 (4,3)	10 (6,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	1 (0,7)	3 (2,0)	4 (2,5)	7 (4,3)

► Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) ont été les suivants (phase A) :

- PIONEER I : exacerbations de l'hydrosadénite suppurée (9,2% dans le groupe adalimumab versus 13,2% dans le groupe placebo), rhinopharyngite (5,9% versus 10,5%) et céphalées (9,2% versus 9,9%) ;
- PIONEER II : céphalées (12,9% dans les deux groupes), exacerbations de l'hydrosadénite suppurée (4,3% versus 12,9%), rhinopharyngite (5,5% versus 6,1%) ; infection des voies respiratoires hautes (4,9% versus 5,5%) et diarrhée (5,5% versus 2,5%).

► Événements indésirables particuliers :

- Infections opportunistes :

Sur l'ensemble des patients inclus dans les essais cliniques traités par adalimumab, 7 infections opportunistes sont survenues : une coccidioïdomycose cutanée, 3 candidoses buccale, 3 tuberculose latentes (non graves) dont une considérée comme potentiellement liée au traitement.

- Cancers :

Sur l'ensemble des patients inclus dans les essais cliniques traités par adalimumab, 5 patients (0,7%) ont développé une tumeur maligne : un séminome, un cancer du sein (stade III), une maladie de Hodgkin, un carcinome épidermoïde, et une néoplasie bénigne des cordes vocales. Le séminome a été considéré comme potentiellement lié à l'adalimumab et a conduit à l'arrêt du traitement. Les 4 autres tumeurs n'ont pas été considérées comme liées au traitement par l'investigateur.

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les EI très fréquemment observés ($\geq 1/10$) pendant un traitement par HUMIRA sont les suivants : infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique), leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose), anémie, augmentation du taux de lipides, céphalées, douleurs abdominales, nausées et vomissements, élévation des enzymes hépatique, rash (y compris éruption exfoliative), douleurs musculosquelettiques et réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'adalimumab dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (HS) repose principalement sur deux études de phase III aux méthodologies similaires, randomisées, double aveugle, comparatives versus placebo. Ces études ont été conduites chez des patients atteints d'une HS modérée à sévère (stade II et III) ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux antibiotiques. La comparaison au placebo peut être considérée comme acceptable, cependant la comparaison à une antibiothérapie prolongée, traitement de référence, aurait été plus pertinente dans la mesure où en pratique courante les patients sont susceptibles de recevoir plusieurs lignes d'antibiothérapie. La totalité des patients de ces études avait un traitement concomitant ou de recours pendant l'étude qui pouvait être un antibiotique (minocycline ou doxycycline), des rétinoïdes ou encore des antalgiques. Un maximum de 2 interventions chirurgicales mineures (incision et drainage ou injections intra-lésionnelle d'acétonide triamcinolone) en cas de lésions douloureuses était possible pendant les 12 premières semaines des études.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients répondeurs Hi-SCR après 12 semaines de traitement défini comme la réduction d'au moins 50% du nombre de lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes. Ce score a été statistiquement validé sur la base de données de phase IIB^{10 12}, il semble toutefois peu cliniquement pertinent. L'évaluation de la fréquence et de la sévérité des poussées, du recours à la chirurgie ou encore l'utilisation du score de Sartorius en critère principal auraient probablement été plus pertinents pour apprécier l'efficacité de l'adalimumab dans l'HS.

L'adalimumab a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal :

- dans l'étude PIONEER I 41,8% des patients du groupe adalimumab contre 26,0% de ceux du groupe placebo étaient répondeurs Hi-SCR (différence=15,9% IC95% = [5,3 ; 26,5]) ;
- dans l'étude PIONEER II 58,9% des patients du groupe adalimumab contre 27,6% des patients du groupe placebo étaient répondeurs Hi-SCR (différence=31,5% IC95% = [20,7 ; 42,2]).

On note toutefois que les résultats ne sont pas homogènes : dans l'étude PIONEER I, où les patients avaient un score de Sartorius et un nombre d'abcès et de nodules plus élevés, la quantité d'effet de l'adalimumab est nettement inférieure à celle observée dans l'étude PIONEER II.

Le protocole des études prévoyait 3 critères secondaires hiérarchisés : le pourcentage de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires à S12 parmi ceux avec une maladie au stade II à l'inclusion, le pourcentage de patients répondeurs NRS30 à S12 parmi ceux avec un score NRS \geq 3 à l'inclusion et la variation du score de Sartorius modifié entre l'inclusion et S12. La supériorité de l'adalimumab versus placebo sur ces 3 critères hiérarchisés a seulement été démontrée dans l'étude PIONEER II, avec des quantités d'effet très modestes. Le nombre d'interventions chirurgicales a été globalement comparable entre les groupes de traitement. Aucune différence cliniquement pertinente en termes de qualité de vie (échelle DLQI) n'a été mise en évidence entre les groupes adalimumab et les groupes placebo.

Des résultats issus des phases exploratoires à 24 semaines suggèrent que parmi les patients évaluable, le pourcentage de patients répondeurs Hi-SCR a constamment diminué tout au long des 24 semaines. Les résultats de ces phases exploratoires ne permettent toutefois pas de conclure sur l'efficacité à long terme de l'adalimumab au vu du faible nombre de patients ayant terminés ces 24 semaines supplémentaires.

Par ailleurs, aucune donnée n'est à ce jour disponible pour documenter l'efficacité de l'adalimumab selon le phénotype de l'HS et la présence de maladies associées (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, spondylarthrite notamment), formes pourtant physiopathologiquement différentes. L'efficacité de l'adalimumab en termes d'accès à la chirurgie (exérèse large), seul traitement curatif de la maladie, ou de facilitation du geste chirurgical n'a pas été étudié.

Concernant le profil de tolérance, il ne semble pas être différent de celui connu dans les autres indications. Cependant, peu de données de tolérance sont disponibles au-delà de 12 semaines de traitement dans cette indication où l'adalimumab est susceptible d'être utilisé au long cours à une posologie supérieure à celles des autres indications. Par ailleurs, la survenue d'infections et de tumeurs malignes sont des effets indésirables connus sous adalimumab, une attention particulière de ces événements indésirables particuliers sera nécessaire dans cette pathologie au risque infectieux et oncogène non négligeable.

08.4 Programme d'études

Une demande de variation d'AMM visant à autoriser une nouvelle indication de HUMIRA (traitement des uvéites) est en cours d'évaluation à l'EMA.

La stratégie de prise en charge de l'hidrosadénite suppurée est globale et doit comprendre le rappel de règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac...), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. Elle doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de la forme intermittente ou continue de l'HS, de la sévérité de l'HS, du type de facteur déclenchant, de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Le traitement des poussées infectieuses repose sur une antibiothérapie courte, le plus souvent anti staphylococcique, associée à une antiseptie locale et à une incision des abcès afin de soulager la douleur. Les formes modérées à sévères nécessitent le plus souvent un traitement de fond dans l'objectif d'atteindre la rémission du patient. Il existe une grande hétérogénéité des traitements médicamenteux de fond, les recommandations préconisent cependant très largement l'utilisation des antibiotiques au long cours en première intention (cycline, association à base de rifampicine notamment). Lorsque ceux-ci se relèvent inefficaces d'autres médicaments sont parfois utilisés (traitements anti-androgéniques, rétinoïdes, gluconate de zinc, corticothérapie générale...) sans réel consensus dans la stratégie thérapeutique entre les différents centres experts. La chirurgie (lorsqu'elle est possible et acceptée par le patient) par une exérèse large des zones atteintes peut permettre d'envisager la guérison avec cependant un risque de récurrence au pourtour.

Place de HUMIRA dans la stratégie thérapeutique :

Dans les données issues des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de d'amélioration cliniquement pertinente de l'état des patients, ni de bénéfice en termes de qualité de vie. Par ailleurs, il existe des incertitudes majeures concernant la tolérance au-delà de 12 semaines de traitement à une posologie supérieure à celles des autres indications de l'adalimumab.

Compte tenu de ces éléments, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

¹⁵ Zaboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 619-44.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hidrosadénite suppurée est une affection dermatologique pouvant évoluer vers une forme chronique invalidante altérant lourdement la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des patients relevant de l'indication (patients atteints d'une hidrosadénite suppurée active modérée à sévère en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel) est faible du fait du nombre très restreint de ces patients.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de cette maladie chronique de la peau constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004, plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques].

Au vu des données cliniques disponibles, issues de 2 études de phase III versus placebo, montrant un bénéfice modeste sur la réduction du nombre de lésions inflammatoires sans amélioration de la qualité de vie, il est attendu un impact faible en termes de morbidité. La transposabilité des données issues de ces études à la pratique courante est acceptable.

Au total, dans cette indication, HUMIRA n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de la spécialité HUMIRA dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS » compte tenu :

- d'une efficacité très modeste et limitée dans le temps principalement évaluée à partir d'un score peu cliniquement pertinent ;
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette pathologie ;
- et des incertitudes majeures sur la tolérance à long terme aux doses préconisées.

La Commission donne un avis défavorable 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 l'indication « le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

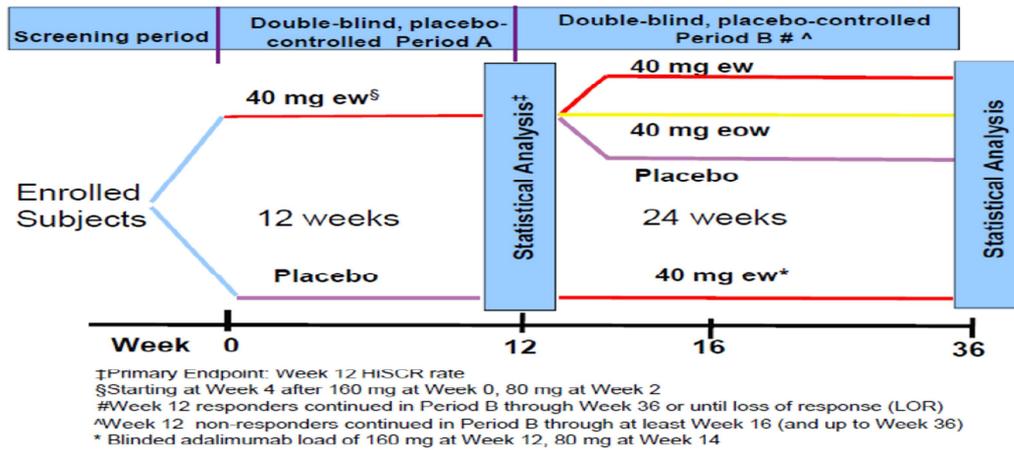
Sans objet.

010.3 Population cible

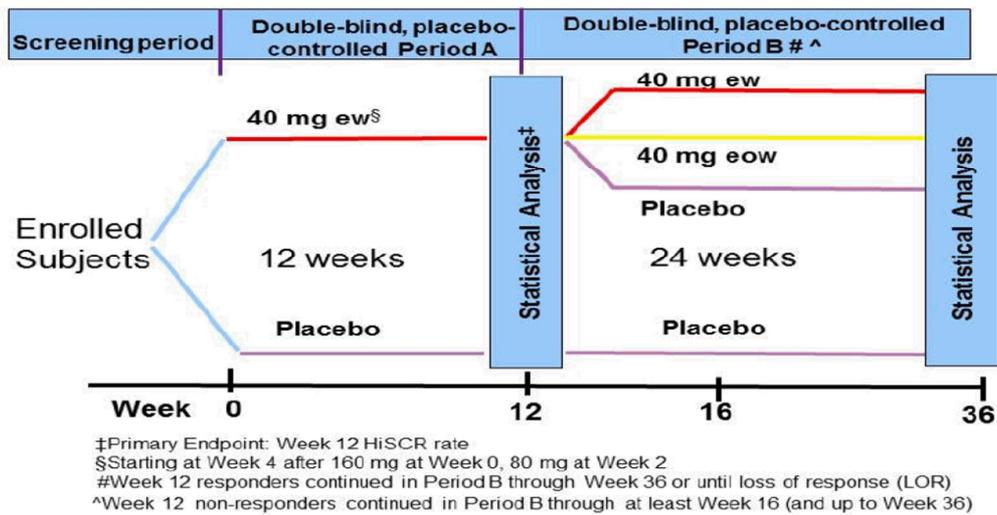
Sans objet.

ANNEXE 1 : SCHEMA DES ETUDES CLINIQUES

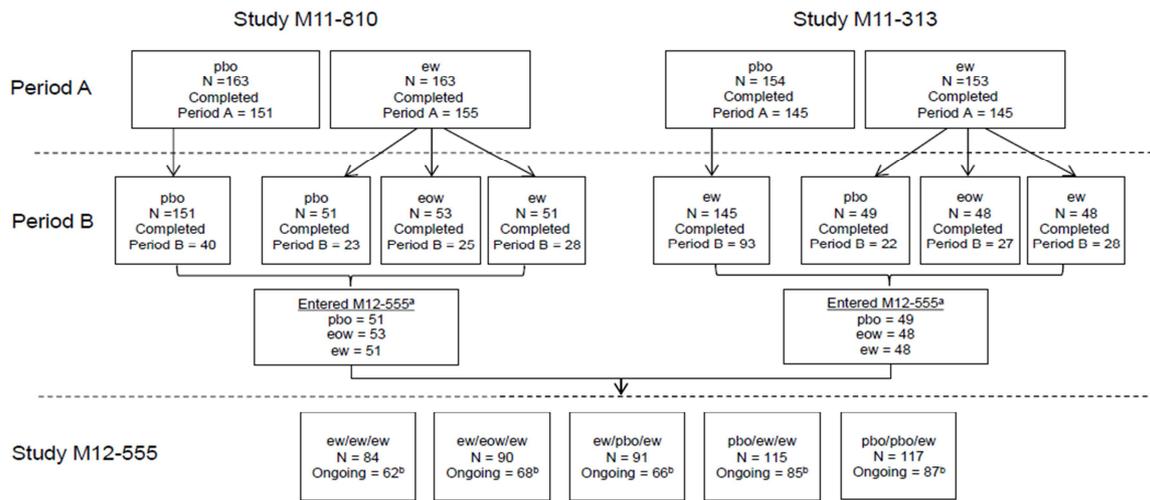
1) PIONEER I



2) PIONEER II :



ANNEXE 2 : diagramme de flux des études PIONEER I (M11-313) et PIONEER II (M11-810)



eow = adalimumab every other week; ew = adalimumab every week; pbo = placebo