

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 juin 2018

Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018

adalimumab

HUMIRA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 2 seringues préremplies de 0,2 ml (CIP : 34009 301 261 6 5)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 2 seringues préremplies de 0,4 ml (CIP : 34009 300 424 8 9)

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 2 stylos préremplis de 0,4 ml (CIP : 34009 300 426 8 7)

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

Etui de 2 boîtes (CIP : 34009 418 517 2 8)

HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,8 ml (CIP : 34009 301 164 9 4)

HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 1 stylo prérempli de 0,8 ml (CIP : 34009 301 165 0 0)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (immunosuppresseur anti-TNFα)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Le service médical rendu est <u>modéré, en association au méthotrexate</u>, dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse <u>associée à une arthrite juvénile idiopathique</u> chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.</p> <p>Il est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas d'uvéites antérieures chroniques non infectieuses.</p>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité d'adalimumab en association au méthotrexate, par rapport au placebo sur le délai la survenue d'une nouvelle poussée inflammatoire (étude SYCAMORE), critère de jugement pertinent dans cette maladie, - des critères d'inclusion des études restreignant la population aux patients ayant une arthrite juvénile idiopathique associée à leur uvéite, - des incertitudes sur la réelle quantité d'effet du fait de nombreux biais méthodologiques (nombre important de violations majeures au protocole et arrêt prématuré de l'étude SYCAMORE), - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, - et des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, <p>la Commission considère qu'HUMIRA <u>en association au méthotrexate</u> apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse <u>associée à une arthrite juvénile idiopathique</u> chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.</p>
ISP	<p>HUMIRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 3^{ème} intention, <u>en association au méthotrexate</u>, chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse <u>associée à une AJI</u> en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.</p> <p>En l'absence de données cliniques spécifiques, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.</p>
Recommandations	<p>Médicament d'exception</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	08/09/2013 (procédure centralisée) Dernier rectificatif du 05/09/2017 : extension d'indication dans l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans. Pan de gestion des risques dans toutes les indications.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastro entérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.
Classification ATC	L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB04 Adalimumab

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence examine HUMIRA dans son extension d'indication dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

Dans la mesure où l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'HUMIRA dans les uvéites de l'enfant repose uniquement sur des données dans l'uvéite chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique (AJI), le laboratoire demande l'inscription d'HUMIRA sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► Extension d'indication examinée

« HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. »

► Autres indications

HUMIRA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable 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 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, voir rubrique 5.1 du RCP). 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.»

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

« 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.

Arthrite juvénile idiopathique

- *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, voir rubrique 5.1). 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 (voir rubrique 5.1).

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 (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

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.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Maladie de Crohn

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.

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 traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

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.

Uvéite

Humira est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. »

HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

« Psoriasis

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Maladie de Crohn

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.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

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.

Uvéite

Humira est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. »

04 POSOLOGIE

« Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Humira pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 5). Humira est administré en injection sous cutanée.

D'autres dosages et/ou présentations d'Humira peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec Humira sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Tableau 5. Posologie d'Humira chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite

Poids du patient	Schéma posologique
< 30 kg	20 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate
≥ 30 kg	40 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate

Lors de l'instauration du traitement par Humira, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1¹).

[...] »

05 BESOIN MEDICAL

L'uvéïte est une maladie rare avec une prévalence des formes pédiatriques tous types confondus estimée à environ 30 cas pour 100 000 enfants² et une incidence de 4,9 nouveaux cas par an sur 100 000 enfants². La localisation antérieure représente 30 à 50 % des causes d'uvéïte pédiatrique³ et elle est prédominante chez les enfants de moins de 7 ans⁴.

Les uvéïtes sont un groupe hétérogène de maladies inflammatoires de l'œil représentées par des processus immunitaires et infectieux systémiques, mais aussi par des processus inflammatoires intraoculaires pouvant constituer une menace grave pour la vision des malades. Les uvéïtes affectent l'uvée (tunique vascularisée s'étendant de l'iris, au corps ciliaires et à la choroïde,) ainsi que les structures adjacentes représentées par la sclère, la cornée, l'humeur vitrée, la rétine et le nerf optique⁴.

Le premier site atteint par l'inflammation détermine la classification de l'uvéïte du SUN Working Group⁵ selon la localisation. Ainsi, on distingue les uvéïtes antérieures (chambre antérieure de l'œil), intermédiaires (vitré), postérieures (rétine et/ou choroïde) et les panuvéïtes (chambre antérieure, humeur vitrée et rétine ou choroïde). Les uvéïtes peuvent être également classées en fonction de leur mode évolutif en uvéïte aiguë (épisode de début soudain et de durée limitée), récidivante (épisodes répétés séparés de périodes d'inactivité sans traitement d'une durée ≥ 3 mois) ou chronique (uvéïte persistante avec rechute dans les 3 mois après arrêt du traitement).

Les uvéïtes peuvent être associées à une maladie sous-jacente ou être idiopathiques. Elles sont également réparties en deux groupes selon leur étiologie : infectieuse ou non-infectieuse. Les uvéïtes infectieuses peuvent être d'origine virale, bactérienne, fongique ou parasitaire. Quand une origine infectieuse a pu être écartée, une étiologie inflammatoire ou auto-immune peut être évoquée comme la maladie de Behçet, la sarcoïdose, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) dans un contexte pédiatrique, la sclérose en plaques ou la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada⁶.

L'AJI est la principale étiologie des uvéïtes pédiatriques antérieures chroniques non-infectieuses et concernent environ 70 % des patients atteints d'uvéïte. Les autres causes connues de l'uvéïte antérieure non-infectieuse de l'enfant sont principalement les uvéïtes liées à l'antigène HLA-B27, les uvéïtes compliquant la sarcoïdose, la maladie de Behçet, et plus rarement encore les uvéïtes du syndrome TINU (Néphropathie Tubulo Interstitielle et Uvéïte).

Le début de l'uvéïte antérieure chez les enfants est typiquement asymptomatique et insidieux. Les symptômes surviennent principalement une fois que les complications (kératopathie en

¹ Du RCP

² Guex-Crosier, Y., Vaudaux, J., & Hofer, M. Prise en charge d'une uvéïte pédiatrique. *Paediatrica* 2015, 26(5):10-14.

³ Monnet, D. (2011). Les uvéïtes de l'enfant. Société Française de Pédiatrie. Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

⁴ Berisani-Asenbauer, T., Maca, S., & Mejdoubi, L. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2,619 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:57.

⁵ Jabs, D., Nussenblatt, R., & Rosenbaum, J. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005, 140:509-516.

⁶ Brézin, A. (2010). Les uvéïtes. Consulté le 14 novembre 2017, sur Elsevier Masson: <http://www.sfo.asso.fr/files/files//Rapports/UEVITES.pdf>.

bandelettes, cataracte, glaucome, synéchies postérieures, amblyopie, atteintes du segment postérieur ou œdème maculaire cystoïde^{7,8}) sont présentes, ce qui entraîne un diagnostic plus tardif et potentiellement un plus grand nombre de complications et un risque de perte de vision⁹. L'atteinte oculaire et la baisse de vision peut rester longtemps inaperçue chez l'enfant. Les complications dégradent considérablement la qualité de vie des enfants atteints du fait de son impact sur les activités quotidiennes scolaires et extra-scolaires, pouvant avoir à terme un impact négatif sur son apprentissage et son développement social, émotionnel, mental et physique^{2,10}.

La prise en charge des uvéites, en particulier les uvéites antérieures chroniques non-infectieuses associées à une AJI^{11,12}, fait appel en premier lieu à la corticothérapie par voie topique voire systémique lorsque le risque d'engagement du pronostic visuel est élevé. Un traitement immunosuppresseur conventionnel (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine ...) peut être instauré après échec du traitement par corticoïde, ou en cas d'intolérance. Ces médicaments sont utilisés hors AMM dans cette indication. Après échec ou intolérance d'un traitement par corticothérapie et immunosuppresseur, il est habituellement fait recours aux anti-TNF α (adalimumab ou infliximab)^{13,14,15}. L'adalimumab est le premier anti-TNF α ayant une AMM dans le traitement des uvéites antérieures pédiatriques.

Par conséquent, le besoin médical dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique noninfectieuse chez l'enfant et l'adolescent en échec des traitements conventionnels est partiellement couvert par des alternatives sans AMM. Il existe donc un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces validées pour maintenir le pronostic de l'œil dans l'uvéite.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

HUMIRA (adalimumab) est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

En pratique clinique, en cas d'échec des corticoïdes et du méthotrexate et des autres immunosuppresseurs (utilisés hors AMM dans l'uvéite excepté dans le cadre de l'AJI), il est fait recours aux anti-TNF α , l'adalimumab (HUMIRA) premier traitement systémique biologique

⁷ Cunningham Jr., E., Smith, J., & Tugal-Tutkun, I. Uveitis in Children and Adolescents. *Ocul Immunol Inflamm* 2016, 24(4):365-371.

⁸ Sen, ES., Dick, AD., Ramanan, AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:338-348.

⁹ Clarke, S., Sen, E., & Ramanan, A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:27.

¹⁰ Sen ES, Morgan MJ, MacLeod R et al. Cross sectional, qualitative thematic analysis of patient perspectives of disease impact in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:58.

¹¹ Clarke, S., Sen, E., & Ramanan, A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:27.

¹² Abad, S., Sève, P., & Dhote, R. Guidelines for the management of uveitis in Internal Medicine. *La Revue de Médecine Interne* 2009;30:492-500.

¹³ Heiligenhaus, A., Michels, H., & Schumacher, C. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012, 32:1121-1133.

¹⁴ Bou, R., Adan, A., & Borrás, F. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015, 35(5):777-785.

¹⁵ Levy-Clarke, G., Jabs, D., & Read, R. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2014, 1-12.

ayant une AMM dans cette indication, ou l'infliximab (REMICADE, et ses biosimilaires FLIXABI, REMSIMA et INFLECTRA) utilisé hors AMM.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Identique à l'AMM
Autriche	Non (dossier non déposé)	-
Belgique	Evaluation en cours	-
Danemark	Oui	Identique à l'AMM
Espagne	Evaluation en cours	-
Finlande	Evaluation en cours	-
Irlande	Oui	Identique à l'AMM
Italie	Evaluation en cours	-
Norvège	Non (dossier non déposé)	-
Pays-Bas	Oui	Identique à l'AMM
Portugal	Non (dossier non déposé)	-
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-
Suède	Oui	Identique à l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- les résultats de deux études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo chez des enfants ayant une uvéite antérieure chronique non-infectieuse associée à une AJI, en échec à un traitement par corticothérapie topique et/ou systémique et en échec à un traitement par MTX
 - Etude SYCAMORE¹⁶ : Il s'agit d'une étude institutionnelle¹⁷ d'une durée de 18 mois. Cette étude a été arrêtée précocement en raison des résultats en faveur de l'adalimumab lors des analyses intermédiaires.
 - Etude ADJUVITE¹⁸ : Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Après 2 mois de traitement, l'étude s'est poursuivie par une phase ouverte au cours de laquelle tous les patients ont reçu l'adalimumab.
- les données du registre STRIVE mis en place dans la cadre du plan de gestion des risques ayant pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à long terme (10 ans) d'HUMIRA en monothérapie ou en association avec le MTX chez les enfants atteints d'AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les données de tolérance à 6 ans et d'efficacité à 5 ans sont présentées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude cliniques

	Etude SYCAMORE En association au MTX, versus placebo
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité clinique de l'adalimumab + MTX versus placebo + MTX pour contrôler l'activité de l'uvéite antérieure chronique non-infectieuse associée à une AJI et réfractaire à la corticothérapie et au MTX.
Méthode	Etude de phase III comparative versus placebo, multicentrique, randomisée en double aveugle. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1 en faveur du groupe adalimumab avec une stratification par centre.
Schéma de l'étude	Phase de traitement en double aveugle de 18 mois à l'issue de laquelle les patients ont été suivis pendant 6 mois sans traitement.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ patients âgés d'au moins 2 ans et de moins de 18 ans répondant aux critères diagnostics de l'ILAR pour l'AJI active (tous les types pouvant présenter des uvéites)▪ uvéite antérieure active définie par un infiltrat cellulaire dans la chambre antérieure de grade $\geq 1+$ (score Tyndall¹⁹) défini selon les critères du SUN, au cours des 12

¹⁶ Ramanan, A., Dick, A., & Jones, A. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017;376:1637-1646.

¹⁷ Etude financée par le National Health Service (NHS) et supportée par ABBVIE qui a fourni le médicament

¹⁸ Quartier, P., Baptiste, A., & Despert, V. (2017). Adjuvite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. Annals of the Rheumatic Diseases, Published online.

¹⁹ Le Tyndall cellulaire en chambre antérieure est défini par le nombre de cellules observées en suspension dans l'humeur aqueuse, dans un faisceau de 1 x 1 mm de la lampe à fente, lors de l'examen oculaire. Le grade du Tyndall cellulaire est précisé de la façon suivante selon les critères SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) :

	<p>semaines précédentes malgré le traitement par corticoïdes (topiques et systémiques) et MTX ; les doses de corticoïdes permises étaient $\leq 0,2$ mg/kg/j de prednisone ou équivalent prednisone (à dose inchangée depuis au moins 30 jours avant la randomisation) ; pour les corticoïdes topiques il était permis une dose maximale de 6 gouttes/œil/jour (à dose stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ en échec à un traitement sous MTX à la dose minimale de 10-20 mg/m²/semaine et maximale de 25 mg/m²/semaine pendant au moins 12 semaines avec une dose stable pendant les 4 semaines précédant la visite de sélection. Un oubli de maximum 2 semaines du traitement par MTX sur les 12 semaines était acceptable sauf s'il survenait pendant les 4 semaines précédant la visite de sélection ; ▪ ne prenant aucun autre immunosuppresseur autre que le MTX pendant les 4 semaines précédant la visite de sélection.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uvéite sans AJI diagnostiquée ; ▪ traitement en cours ou antécédent de traitement par adalimumab ; ▪ traitement par autre agent biologique avec un arrêt dans un délai correspondant à moins de 5 demi-vies de cet agent ; ▪ traitement par plus de 6 gouttes de corticoïdes topiques par œil et par jour avant la visite de sélection (la dose devait être stable pendant au moins 4 semaines avant la visite de sélection) ; ▪ posologie de prednisone ou équivalent modifiée dans les 30 jours précédant la visite de sélection ou recevant une dose $> 0,2$ mg/kg/j ; ▪ injections intra-articulaires dans les 4 semaines précédant la visite de sélection ; ▪ infection active ou chronique en cours (incluant l'uvéite infectieuse) ou un épisode infectieux majeur nécessitant une hospitalisation ou un traitement par antibiotique par voie IV dans les 30 jours ou oral dans les 14 jours précédant la visite de sélection ; ▪ antécédent de tuberculose active traitée pendant moins de 6 mois ou de tuberculose latente non traitée ; ▪ antécédent de tumeur y compris du système nerveux central (SNC), d'infection active, d'herpès oculaire, de maladie démyélinisante ou de maladie neurologique progressive ou dégénérative ; ▪ diabète ou une hypertension sévère persistante mal contrôlé ; ▪ ayant subi une opération intra-oculaire dans les 3 mois précédant la visite de sélection ; ▪ traités par corticoïdes intra ou péri-oculaires dans les 30 jours précédant la visite de sélection ; ▪ constantes biologiques anormales (seuils définis dans le protocole) ; ▪ vaccin vivant ou atténué dans les 3 mois précédant la visite de sélection ; ▪ pression intraoculaire (PIO) < 6 mmHg ou > 25 mmHg ; ▪ augmentation de la PIO nécessitant plus d'un traitement topique ou un traitement systémique par acétazolamide.
<p>Groupes de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ adalimumab : une injection SC toutes les deux semaines à la dose de 20 mg pour les enfants < 30 kg ou 40 mg pour les enfants ≥ 30 kg ▪ placebo : une injection toutes les deux semaines. <p>Dans chaque groupe, tous les patients continuaient à recevoir une dose stable de MTX à une dose minimale variant de 10 à 20 mg/m²/semaine avec un maximum de 25 mg/m²/semaine par patient.</p>

- Grade 0 : < 1 cellule,
- Grade 0,5+ : 1 à 5 cellules,
- Grade 1+ : 6 à 15 cellules,

- Grade 2+ : 16 à 25 cellules,
- Grade 3+ : 26 à 50 cellules,
- Grade 4+ : > 50 cellules.

<p>Traitements associés</p>	<p><u>Les traitements concomitants suivants étaient autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prednisone, prednisolone et équivalents à faible dose ($\leq 0,2$ mg/kg/j en équivalent prednisone) sans modification de dose dans les 30 jours avant l'inclusion ; - corticoïdes topiques en collyre à une dose maximum de 6 gouttes par jour (avec une dose stable depuis au moins 4 semaines avant la visite de sélection). La dose devait être réduite à un maximum de 2 gouttes par jour au cours des 3 premiers mois de l'étude ; - dexaméthasone, prednisolone ou équivalent (la posologie ne devait pas être modifiée au cours de l'étude) ; - injections intra-articulaires de corticoïdes à l'exception des 4 semaines suivant la randomisation et avec un maximum de 8 injections par an ; - injections péri-oculaires de corticoïdes sauf durant les 30 jours précédant la visite de sélection. <p><u>Les traitements suivants n'étaient pas autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - corticoïdes intra- et péri-oculaires ; - introduction ou augmentation de doses de corticoïdes oraux au cours de l'étude ; - méthylprednisolone IV ; - autres traitements biologiques : étanercept, infliximab, golimumab, rituximab, abatacept, anakinra, tocilizumab ; - ciclosporine, mycophénolate mofétil, azathioprine, leflunamide, sulfazalazine, hydroxychloroquine, autres DMARDs ; acetazolamide par voie systémique.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Délai de survenue de la rechute défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. score inflammatoire du segment antérieur de l'œil (score Tyndall¹⁹) après au moins 3 mois de traitement : <ol style="list-style-type: none"> a. augmenté de 2 grades par rapport à l'inclusion sur deux lectures consécutives* ; b. non-amélioré avec un grade d'entrée ≥ 3 sur deux lectures consécutives* ; c. augmenté d'1 grade ou absence d'amélioration par rapport à l'inclusion, avec le développement d'autres comorbidités oculaires** ; d. aggravation d'une comorbidité oculaire existante à l'inclusion après 3 mois ; e. absence d'amélioration par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement mesurée sur deux lectures consécutives* (grade 1 à 2). 2. ajout de traitements concomitants ; 3. arrêt intermittent ou continu du traitement à l'étude (adalimumab/placebo) sur une période cumulée de plus de 4 semaines. <p>* La deuxième lecture était considérée comme le moment de survenue de la rechute.</p> <p>** Les comorbidités oculaires étaient définies comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un gonflement du disque optique et/ou un OMC mesuré au moins cliniquement et si possible par tomographie par cohérence optique ; - et/ou une augmentation de la PIO (> 25 mmHg) maintenue sur 2 visites consécutives et ne répondant pas à un traitement oculaire hypotenseur seul ; - et/ou une hypotonie (< 6 mmHg) maintenue sur 2 visites consécutives ; - et/ou une diminution inexplicite de la vision de 0,3 unité LogMAR sur 2 visites consécutives.

<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en LogMAR²⁰ ▪ Utilisation des corticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> - la dose totale de corticoïdes administrés par voie orale ; - la réduction de corticoïdes systémiques administrés par rapport au début de l'étude ; - la fréquence d'utilisation de corticoïdes topiques par rapport au début de l'étude ; - le besoin de corticoïdes en bolus.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>En se basant sur l'hypothèse d'une réduction du taux de survenue de la rechute de 60 % à 30 % en ajoutant l'adalimumab au MTX, il a été calculé qu'un total de 140 patients (93 dans le groupe adalimumab et 47 dans le groupe placebo) était nécessaire pour démontrer une différence significative entre les deux groupes avec une puissance de 90 % et un risque α de 5 %. Par ailleurs, un taux de perdus de vue de 10 % a été estimé, augmentant la taille de l'échantillon requis à 154 patients (102 dans le groupe adalimumab et 52 dans le groupe placebo).</p> <p>Compte tenu des difficultés de recrutement au cours de l'étude, il a été décidé dans le cadre d'un amendement de réduire la puissance à 80 % et l'estimation du taux de perdus de vue à 5 % (comme seul 1 patient avait retiré son consentement 2 ans après le début de l'étude au moment de l'amendement). Ainsi, compte tenu de l'ensemble de ces dernières données, un total de 114 patients était requis pour mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes de traitement.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les temps de survie avant survenue de la rechute ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier, les patients n'observant pas de survenue de la rechute ayant été censurés.</p> <p>La comparaison entre les groupes adalimumab et placebo a été réalisée à l'aide d'un test du log-rank et à l'aide du <i>Hazard Ratio</i> (HR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}).</p> <p>Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été prévue au protocole pour l'analyse des critères de jugement secondaires.</p>

Résultats :

► Effectifs

L'étude s'est déroulée entre le 27 octobre 2011 (1^{er} patient inclus) et le 16 juin 2015 (dernière visite du dernier patient inclus).

Un total de 90 patients a été inclus dans l'étude dont 60 dans le groupe adalimumab et 30 dans le groupe placebo.

Le protocole prévoyait d'inclure 114 patients, toutefois, l'étude a été arrêté prématurément suite aux résultats de la seconde analyse intermédiaire (25 mars 2015) par un comité de suivi indépendant sur la base des données de 85 patients. La décision d'arrêter l'étude a été ensuite prise par le comité de pilotage, l'aveugle ayant été maintenu. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 87 (min : 14 – max : 571) jours dans le groupe placebo et de 353 (min : 14 – max : 561) jours dans le groupe adalimumab.

Dans le groupe adalimumab le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 9 dont 4 patients pour intolérance au MTX, 1 pour événement indésirable (EI), 1 pour retrait de consentement, 1 pour utilisation de traitements non autorisés et 2 pour une autre cause.

²⁰ La mesure de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) est exprimée en logarithme (log) de l'angle minimal de résolution (MAR), qui est l'unité définissant le pouvoir séparateur de l'œil. Une lettre sur l'échelle ETDRS correctement lue correspond à 0,02 unité LogMAR et une ligne correctement lue correspond à 0,1 unités LogMar. Le score LogMar est nul lorsque l'acuité visuelle est égale à 10/10. Une différence relative de LogMAR négative correspond à une amélioration de l'acuité visuelle et une différence relative de LogMAR positive correspond à une dégradation de l'acuité visuelle.

Dans le groupe placebo, le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 7 dont 2 patients pour aggravation de l'uvéïte, 1 pour EI, 1 pour exacerbation de l'AJI et 2 pour une autre cause.

Une violation majeure au protocole a été rapportée pour 74 patients soit 82 % de l'effectif (critères d'inclusion : 11 ; critères d'exclusion : 2 ; posologie : 48 ; évaluation des critères de jugement : 68).

L'aveugle a été levé chez 38 (66,7 %) du groupe adalimumab et 19 patients (33,3 %) du groupe placebo). La raison de la levée d'aveugle est précisée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Raisons de la levée de l'aveugle (étude SYCAMORE)

Raison (n, %)	Adalimumab	placebo
Patient ayant terminé les 18 mois de traitement	12 (31,6)	1 (5,2)
Sur les recommandations du comité de surveillance	10 (26,3)	4 (21,1)
Echec du traitement	11 (28,9)	8 (42,1)
Sortie de l'étude	5 (13,2)	6 (31,6)
Total	38	19

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge moyen des patients était de 8,9 ans et 77,8 % d'entre eux étaient des filles. Concernant le poids, 56,2 % des patients pesaient moins de 30 kg et 43,8 % plus de 30 kg. Un total de 72,2 % des patients était atteint d'uvéïte unilatérale et 27,8 % étaient atteints d'uvéïte bilatérale à l'inclusion, soit un total de 115 yeux.

La majorité des yeux inclus dans l'étude avait un Tyndall cellulaire en chambre antérieure et un score de poussée de grade 1+ (66,1 % et 62,6 % respectivement). La maladie était considérée comme contrôlée quand le Tyndall cellulaire était à un grade 0 depuis au moins 3 mois. Par ailleurs, la majorité des patients (84,3 %) avait un grade de hyalite²¹ à 0, confirmant le diagnostic d'uvéïte antérieure. Le score moyen d'acuité visuelle était de 0,05 ± 0,14 LogMAR.

Les patients étaient tous sous méthotrexate +/- corticoïdes locaux/systémiques. Un patient du groupe placebo et 5 du groupe adalimumab ont reçu des corticoïdes per os pendant la phase en double aveugle.

Trois patients (2 dans le groupe adalimumab et 1 dans le groupe placebo) recevaient ≥ 5 mg de corticoïdes systémiques.

Soixante-quatorze patients (n = 74) recevaient des corticoïdes topiques à l'inclusion.

Une AJI oligo-articulaire persistante était retrouvée chez 58,9 % des patients tandis que 23,3 % avaient une AJI oligo-articulaire étendue. En moyenne, les patients étaient atteints depuis 5,3 années, avec une (5,6 dans le groupe adalimumab versus 4,8 ans dans le groupe placebo). Pour 73,3 % (76,7 % dans le groupe adalimumab versus 66,7 % dans le groupe placebo).

²¹ La hyalite est définie par le degré de visibilité de la rétine postérieure et de la tête du nerf optique lors de l'examen par ophtalmoscopie indirecte. Le grade de hyalite est précisé de la façon suivante dans les critères SUN/NEI (National Eye Institute) :

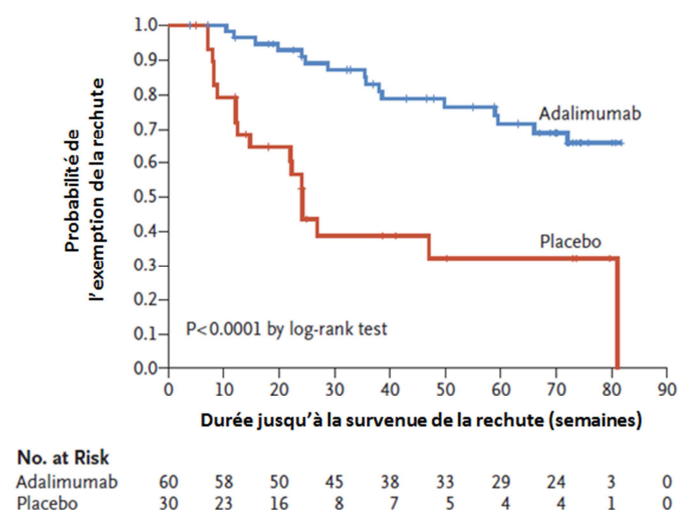
- Grade 0 : aucun flou vitréen
- Grade 0,5+ : flou léger à la bordure du disque optique ; les stries normales et le reflet de l'aspect peigné des couches des fibres nerveuses ne peuvent pas être visualisés,
- Grade 1+ : permet une meilleure visualisation de la tête du nerf optique et des vaisseaux rétiens (par rapport aux grades supérieurs),
- Grade 2+ : permet une meilleure visualisation des vaisseaux rétiens (par rapport aux grades supérieurs),
- Grade 3+ : permet de visualiser la tête du nerf optique mais les bords sont flous,
- Grade 4+ : tête du nerf optique non visible.

► Critère de jugement principal

Le délai médian avant survenue de la rechute a été plus important avec l'adalimumab qu'avec le placebo ($p < 0,001$). Il était de 24,1 semaines ($IC_{95\%} = [12,4 ; 26,0]$) dans le groupe placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe adalimumab en raison du faible nombre de sujets en rechute dans ce groupe.

Le pourcentage de patients en rechute a été de 26,7 % (16/60) dans le groupe adalimumab et de 60 % (18/30) dans le groupe placebo ($HR = 0,25 ; IC_{95\%} = [0,12 ; 0,49] ; p < 0,0001$).

Figure 1 : Evolution de la survenue de la rechute (courbes de Kaplan-Meier) – étude SYCAMORE



► Critères de jugement exploratoires

En l'absence d'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires, les résultats ci-après doivent être considérés à titre exploratoire.

➤ Meilleure acuité visuelle corrigée

Aucune différence n'a été observée en termes de MAVC entre adalimumab et placebo.

➤ Utilisation des corticoïdes

▪ Corticoïdes oraux :

Seuls 6 patients ont utilisé des corticoïdes par voie orale durant l'étude (5 dans le groupe adalimumab et 1 dans le groupe placebo).

Le dose de corticoïdes oraux totale standardisée par patient-année au cours de l'étude a été moins importante avec l'adalimumab qu'avec le placebo : 804,31 versus 3 767,74 mg par patient-année.

▪ Corticoïdes topiques :

Parmi les 63 patients traités à une dose ≥ 2 gouttes (respectivement 45 [75 %] et 18 [60 %] dans les groupes adalimumab et placebo), une réduction à une dose < 2 gouttes avant survenue de la rechute ou fin de l'étude a été observée chez 48,9 % des patients (22/45) du groupe adalimumab et chez 16,7 % des patients (3/18) du groupe placebo.

Un arrêt des corticoïdes topiques a été observé chez 46,9 % (23/49) des patients du groupe adalimumab et chez 16,0 % (4/25) des patients du groupe placebo avant survenue de la rechute ou fin de l'étude.

Un patient dans chaque groupe de traitement a eu recours à des bolus de corticoïdes pendant la phase de traitement.

Etude ADJUVITE Versus placebo	
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité de l'adalimumab comparativement à un placebo, sur la réduction de l'inflammation oculaire dans l'uvéite antérieure chronique non-infectieuse active associée ou non à une AJI et résistante aux corticoïdes topiques et ayant obtenu une réponse inadéquate au MTX, après 2 mois de traitement.
Méthode	Etude de phase III comparative versus placebo, multicentrique, randomisée en double aveugle.
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase initiale de 2 mois de traitement en double-aveugle par adalimumab ou placebo ▪ Phase de suivi ouverte de 10 mois de traitement supplémentaires par adalimumab pour tous les patients poursuivant l'étude.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient âgé d'au moins 4 ans à l'instauration du traitement de l'étude et de poids minimum de 15 kg. ▪ Uvéite active (inflammation quantifiée en tyndallométrie laser à au moins 30 photons par milliseconde) ayant toutes les caractéristiques pour l'ophtalmologiste investigateur des uvéites associées à une AJI, à l'exclusion de la forme systémique d'AJI, de la polyarthrite rhumatoïde à début juvénile et de l'AJI associée aux enthésiopathies (qui peut se compliquer d'uvéite à œil rouge). ▪ Uvéite résistant à la corticothérapie locale bien conduite (sauf contre-indication à cette corticothérapie locale comme détaillé plus bas) comprenant soit la dexaméthasone, soit la rimexolone à une dose dont l'adéquation à la situation du patient aura été validée par l'un des ophtalmologues investigateurs ; peuvent être incluses des uvéites compliquées d'hypertonie cortisonique, contre-indiquant la corticothérapie. ▪ Echec d'un traitement systémique par MTX à une dose de 0,3 à 0,6 mg/kg (sans dépasser 25 mg) une fois par semaine depuis au moins 3 mois (sauf intolérance au MTX). ▪ Patient pouvant être évalué par photométrie automatisée pour l'évaluation du Tyndall cellulaire. ▪ Contraception efficace chez les jeunes filles susceptibles de procréer pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme systémique d'AJI, polyarthrite rhumatoïde de début juvénile, AJI associée aux enthésiopathies (avec risque d'uvéite à œil rouge). ▪ Antécédent de traitement par anticorps monoclonal anti-TNFα (qu'il s'agisse de l'adalimumab ou de l'infliximab). ▪ Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients d'HUMIRA. ▪ Toute contre-indication à l'administration d'un traitement immunosuppresseur (déficit immunitaire, infection opportuniste, néoplasie sauf rémission prolongée après avis spécialisé, autre maladie chronique sévère) dont : <ul style="list-style-type: none"> ○ antécédent de cancer ou de maladie lymphoproliférative autre qu'un cancer cutané à cellules squameuses ou basocellulaire réséqué complètement avec succès ; ○ maladie non contrôlée : diabète instable avec des antécédents documentés d'infections récidivantes, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque modérée à sévère (stade III/IV de la NYHA), accident vasculaire cérébral récent et toute autre maladie ou condition entraînant, de l'avis de l'investigateur, un risque pour le patient du fait de sa participation à l'étude ; ○ sérologie positive pour l'hépatite B ou C indiquant une infection active ; ○ antécédent de statut VIH positif ; ○ infection persistante ou infections sévères requérant une hospitalisation ou un traitement IV par antibiotiques durant les 30 jours précédents l'entrée dans l'étude ou traitement par antibiotiques oraux pendant les 14 jours précédents l'entrée dans l'étude ;

	<ul style="list-style-type: none"> ○ antécédents d'intoxication alcoolique ou médicamenteuse cliniquement significative dans l'année précédente ; ○ diagnostic antérieur ou signes de maladies démyélinisantes du système nerveux central, ○ antécédent de tuberculose active, histoplasmosse ou listériose ; ○ signes de tuberculose latente (basée sur un antécédent de contage non traité, ou une opacité supérieure à 1 cm sur la radiographie pulmonaire, ou une intradermoréaction à 5 UI de tuberculine positive > 10 mm) ; ○ tuberculose évolutive ou autre infections sévères (telles que sepsis et infections opportunistes) ; ○ grossesse ou allaitement (absence de test urinaire de grossesse négatif à documenter chez toute jeune fille en âge de procréer) ; ○ contre-indication ophtalmologique : <ul style="list-style-type: none"> ✓ rupture chronique de la barrière hémato-aqueuse avec flare élevé lors de l'examen initial mais non modifié par le traitement anti-inflammatoire après une période d'un mois, ✓ impossibilité d'une surveillance d'une poussée : <ul style="list-style-type: none"> - jeune âge de l'enfant ; - fausse poussée par présence de cellules géantes à la surface d'un cristallin artificiel ou chez un enfant aphaque. ▪ Enfants atteints de complications comme un glaucome réfractaire ou une cataracte nécessitant une chirurgie dans des délais rapides. ▪ Phtyse du globe oculaire avec hypotonie et atrophie du corps ciliaire. ▪ Toute autre situation rendant problématique le maintien à dose stable du traitement corticostéroïde et immunosuppresseur entre les 4 semaines précédant J0 et l'évaluation de M2. Les traitements immunosuppresseurs autorisés mais à maintenir à dose stable sont les collyres corticostéroïdes, une éventuelle corticothérapie générale et le MTX à la dose de 0,3 à 0,6 mg (sans dépasser 25 mg) une fois par semaine per os ou par voie sous-cutanée.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ adalimumab : une injection SC toutes les deux semaines à la dose de 24 mg/m² pour les enfants < 13 ans ou 40 mg pour les enfants ≥13 ans ▪ placebo : une injection toutes les deux semaines.
Traitements associés	<p>Les traitements immunosuppresseurs suivants étaient autorisés à une dose maintenue stable :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ corticoïdes topiques en collyre ; ▪ corticoïdes systémiques ; ▪ MTX par voie orale ou SC à la dose de 0,3 à 0,6 mg/kg avec un maximum de 25 mg une fois par semaine.
Critère de jugement principal	<p>Réponse au traitement à la fin de la période en double-aveugle (M2) dans l'œil ayant la plus haute valeur en tyndallométrie laser à J0 définie à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - par une réduction d'au moins 30 % par rapport à J0 de l'inflammation oculaire quantifiée par tyndallomètre laser, - et par une absence d'aggravation du score résultant de l'évaluation semi-quantitative en biomicroscopie à la lampe à fente (score 0 à 4+ selon les recommandations du SUN), aggravation définie par un gain de 2 catégories en cellularité ou en poussée protéique ou par un passage de catégorie 3+ ou 4+.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Sur la base d'une hypothèse d'un taux de réponse au traitement de 40 % supérieur dans le groupe adalimumab à la fin de la période en double-aveugle (i.e. 50 % vs 10 %), il a été calculé qu'un total de 19 patients par groupe était requis pour démontrer une différence significative entre les deux traitements avec une puissance de 80% et un risque α de 5 %.</p> <p>Un total de 40 patients à inclure a été planifié pour mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes de traitement sur le critère principal.</p>

<p>Analyse statistique</p>	<p>La réponse au traitement à la fin de la période en double-aveugle a été comparée entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi2 en utilisant la population en intention de traiter (ITT : tous les patients qui ont reçu au moins une injection du traitement étudié). Les patients ayant arrêté prématurément la phase en double aveugle et les patients non évaluables ont été considérés comme non répondeurs. La taille d'effet du traitement (risque relatif) a été calculée avec son intervalle de confiance à 95 % en utilisant un modèle de régression binomial. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population PP.</p> <p>Aucune mesure de gestion du risque α n'a été prévue au protocole pour tenir compte de la multiplicité des tests pour les analyses intermédiaires et pour les critères de jugement secondaires, par conséquent, les résultats sur ces critères qui étaient très nombreux ne sont pas présentés.</p>
-----------------------------------	--

Résultats :

► Effectifs

Un total de 32 patients a été randomisé (16 patients dans chaque groupe).

Un patient du groupe placebo ayant une arthrite active est sorti de l'étude avant la première injection et a été exclu de la population ITT.

Parmi les 32 patients randomisés, 5 (16 %) ont terminé la période en double-aveugle prématurément : 1 dans le groupe adalimumab pour cause d'uvéite active persistante et 4 dans le groupe placebo pour cause d'uvéite active, de poussées d'AJI ou d'hypertonie oculaire. Parmi ces 5 patients, 4 ont eu une visite de fin de phase en double-aveugle anticipée et ont poursuivi l'étude dans la phase ouverte sous adalimumab. Un patient du groupe placebo avec des antécédents d'hypertonie oculaire a définitivement quitté l'étude après 14 jours en raison d'une hypertonie oculaire grave. Au total, 30 patients ont été inclus dans la phase ouverte sous adalimumab pour 10 mois supplémentaires.

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge médian des patients était de 9,5 ans, 77 % des patients avaient moins de 13 ans et 90 % des patients étaient des filles.

La majorité des patients (81 %) était atteinte d'AJI oligo-articulaire et 2 (6 %) patients étaient atteints d'uvéite chronique sans arthrite associée. Au total, 80 % des patients étaient atteints d'uvéite bilatérale avec une ancienneté médiane de la maladie de 4,7 ans.

La majorité des patients avait un Tyndall cellulaire en chambre antérieure et un score de protéines visibles de grade >1, confirmant la présence d'une uvéite non contrôlée à l'inclusion.

Tous les patients étaient en échec thérapeutique au MTX, 55 % avaient été traités par corticoïdes oraux et 13 % par étanercept.

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de patients ayant eu une réponse au traitement après 2 mois a été plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo : 56 % (9/16) versus 20 % (3/15) ; RR = 2,81 ; IC_{95%} = [0,94 ; 8,45] ; p = 0,038, population ITT).

► Phase ouverte

Parmi les 30 patients ayant été inclus dans la phase ouverte, un patient a arrêté l'étude après 5,8 mois en raison d'une poussée d'arthrite et d'uvéite. Les 29 autres patients ont terminé les 10 mois de la phase ouverte sous adalimumab.

08.2 Qualité de vie

Dans l'étude SYCAMORE, la qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires CHQ (« Childhood Health Questionnaire ») et CHAQ (« Child Health Assessment Questionnaire »), toutefois, ces résultats ne peuvent être retenus dans la mesure où il s'agit de critères de

jugement secondaires (sans ajustement du risque alpha) et où ces questionnaires ne sont pas spécifiques de l'uvéïte mais de l'AJI.

Il est à noter par ailleurs que l'évaluation de la qualité de vie dans l'uvéïte de l'enfant est difficile du fait d'un début insidieux et asymptomatique de la maladie et de l'adaptation de l'enfant à son handicap visuel.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude SYCAMORE

Sur les 90 patients de la population de tolérance, 53 (88,3 %) dans le groupe adalimumab et 25 (83,3 %) dans le groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) soit 10,1 par patient-année versus 6,5 par patient-année respectivement. La majorité de ces EI étaient d'intensité légère à modérée.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) et avec une différence d'au moins 10 % entre les groupes adalimumab ou placebo étaient la toux (respectivement 36,7 % vs 10,0 %), les vomissements (30 % vs 16,7 %), les douleurs oropharyngées (26,7 % vs 6,7 %), les infections virales (21,7 % vs 3,3 %), la fièvre (20 % vs 6,7 %), l'amygdalite (20 % vs 0 %), l'arthralgie (20 % vs 6,7 %), la diarrhée (13,3 % vs 3,3 %) et une réaction au point d'injection (11,7 % vs 0 %). La majorité des EI rapportés ont été jugés comme non reliés au traitement à l'étude

La plupart des EI ont été d'intensité légère à modérée avec 8,3 % des patients du groupe adalimumab versus 6,7 % des patients du groupe placebo ayant présenté au moins un EI sévère. Les EI sévères rapportés étaient :

- une cataracte, une réaction au site d'injection, une amygdalite, une arthralgie et une arthrite dans le groupe adalimumab,
- une poussée de l'uvéïte dans la chambre antérieure et une uvéïte dans le groupe placebo.

Concernant les EI graves, 17 ont été observés dans le groupe adalimumab versus 3 dans le groupe placebo soit 0,29 par patient-année versus 0,19 par patient-année. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. Il s'agissait principalement d'infections.

► Etude ADJUVITE

Un total de 127 EI a été rapporté au cours de l'étude dont 37 ont été rapportés pendant la période en double aveugle (respectivement 17 et 20 dans les groupes adalimumab et placebo) et 83 pendant la période ouverte sous traitement par adalimumab.

Parmi ces EI, 120 ont été jugés comme non-graves et 7 comme graves. Concernant les EI graves, un seul a été déclaré pendant la période en double-aveugle chez un patient du groupe placebo et 6 pendant la période ouverte. Aucun des EI et EIG déclarés pendant la période ouverte n'a été jugé comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (déclarés chez ≥ 10 % des patients dans l'un des 2 groupes ou pendant la période ouverte) étaient :

- rhinite, pharyngite ou trachéïte (12,5 % sous adalimumab vs 33,3 % sous placebo et 43,3 % lors de la période ouverte),
- arthralgie (0 % vs 13,3 % et 13,3 % lors de la période ouverte),
- fièvre (12,5 % vs 6,7 % et 10 % lors de la période ouverte),
- otite (12,5 % vs 0 % et 6,7 % lors de la période ouverte),
- douleur abdominale (6,2 % vs 6,7 % et 10 % lors de la période ouverte),
- toux (respectivement 0 % vs 6,7 % et 10 % lors de la période ouverte)
- céphalées (0 % dans les deux groupes et 10 % lors de la période ouverte).

Au cours de la période en double-aveugle, un seul EI grave a été rapporté dans le groupe placebo, entraînant une sortie d'étude prématurée, et aucun dans le groupe adalimumab. Il s'agissait d'une hypertonie oculaire.

Au cours de la période ouverte, 5 patients ont rapporté au moins un EI grave jugé comme non lié au traitement. Les EI graves rapportés étaient une cataracte, une hypertension oculaire, une amygdalite et une augmentation des ALAT et ASAT.

8.3.2 Registre STRIVE – résultats à 6 ans

Ce registre a été mis en place dans le cadre du Plan de gestion des risques afin de disposer de données de tolérance à long terme de l'adalimumab chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans atteints d'AJI. Dans la mesure où l'AJI est l'étiologie principale de l'uvéite antérieure chronique non-infectieuse active et où les modalités de son traitement par l'adalimumab sont comparables à celles dans l'uvéite, les données de tolérance de ce registre sont présentées.

Tous les patients atteints d'AJI et traités par HUMIRA et/ou du MTX qui n'ont participé à aucune autre étude (groupe « Starter ») ainsi que les patients issus des études DE038 et M10-444 (groupe « Rollover ») sont éligibles à l'inclusion dans le registre STRIVE.

Les patients sont suivis pendant 10 ans qu'ils soient dans le groupe HUMIRA ou dans le groupe MTX. Pour les patients qui passeraient du groupe MTX au groupe HUMIRA en cours d'étude (groupe « Switch »), la période de suivi de 10 ans débiterait lors du passage d'un groupe de traitement à l'autre.

L'objectif initial était d'inclure 800 patients : 500 dans le groupe HUMIRA et 300 dans le groupe MTX. Le premier patient a été inclus le 30 juin 2008, le dernier le 1er Juin 2015 pour le rapport intermédiaire à 6 ans. Les résultats à 4 ans ont été examinés par la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription d'HUMIRA (avis du 22 juin 2016).

Les données à 6 ans sont présentées ci-après.

Au 1er juin 2015, 846 patients atteints d'AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active suivaient un traitement dans le cadre du registre, 543 dans le groupe HUMIRA (avec ou sans MTX) et 303 pour dans le groupe MTX. Le nombre de patients ayant une uvéite associée à l'AJI était de 68 (12,5 %) dans le groupe HUMIRA et de 21 (6,9 %) dans le groupe MTX.

Le nombre de patients étant sortis du registre au cours du suivi (6 ans) a été de 179 patients (33 %) pour les patients traités par HUMIRA (« Starter » + « Rollover » + « Switch ») et de 133 patients (43,9 %) pour les patients traités par MTX. Les principales raisons de sortie du registre chez les patients traités par HUMIRA étaient : perdu de vue (16,0 %), retrait du consentement (4,6 %), déménagement (4,4 %). Les principales raisons de sortie du registre chez les patients traités par MTX étaient : le passage dans le groupe HUMIRA (13,5 %), retrait du consentement (5,9 %), perdus de vue (16,2 %).

Le nombre de patients ayant arrêté HUMIRA a été de 216 (39,8 %), principalement pour manque d'efficacité (16,0 %), perdu de vue (7,2 %) et retrait du consentement (5,3 %).

Le nombre de patients ayant arrêté le MTX a été de 206 (68,0 %), principalement pour besoin d'un traitement complémentaire (32,3 %), manque d'efficacité (10,9 %), événement indésirable (8,3 %) et intolérance (5,9 %).

La durée moyenne d'exposition au traitement dans le cadre du suivi était de 2,5 ans (de 0,0 à 7,9 ans) sous HUMIRA et de 2,0 ans (de 0,0 à 7,1 ans) sous MTX et la durée moyenne d'observation était respectivement de 3,5 ans (de 0,0 à 7,9 ans) et de 3,9 ans (de 0,0 à 7,2 ans).

Au 1er juin 2015, 29 patients du groupe MTX (9,6 %), et 66 patients groupe HUMIRA, (12,2 %) ont rapporté au moins 1 EI grave, ce qui correspondait à 4,4 EI/100 Patients-années dans le groupe MTX et 7,5 EI/100 patients-années dans le groupe HUMIRA. Au total, 25 patients du groupe MTX (8,3 %) et 34 patients du groupe HUMIRA (6,3 %) ont rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, ce qui correspondait à 3,3 EI/100 patients-années dans le groupe MTX et 3,5 événements/100 patients-années dans le groupe HUMIRA.

Les EI observés ont été considérés comme au moins possiblement lié au traitement chez 27,4 % des patients sous MTX et 20,3 % des patients sous HUMIRA soit 16,9 EI/patients-années versus 14,2 EI/patients-années respectivement.

Les EI ophtalmologiques observés chez les patients traités par HUMIRA ont été :

- une cataracte d'intensité modérée, probablement imputable au traitement,
- un glaucome d'intensité sévère, probablement imputable au traitement,
- un œdème maculaire probablement imputable au traitement.

Les EI grave d'intérêt les plus fréquents ont été :

- des infections : 28,1 % des patients sous MTX versus 24,7 % sous HUMIRA soit 16,2 EI/100 patients-années versus 14,5 EI/100 patients-années respectivement ;
- des réactions au site d'injection : 2,0 % des patients sous MTX versus 5,2 % sous HUMIRA soit 0,8 EI/patient-années versus 2,4 EI/patients-années respectivement ;
- tests hépatiques augmentés ou anormaux : 5,6 % des patients sous MTX versus 0,9 % sous HUMIRA ; chez tous les patients du groupe MTX sauf un et chez un patient du groupe HUMIRA ces EI hépatiques ont été considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement ;

Aucune infection opportuniste, légionnelle, candidose orale, tuberculose active, tumeurs malignes, vascularites non cutanée, sarcoïdose, SEP, Syndrome de Steven Johnson, démyélinisation embolie pulmonaire, diverticulite, occlusion intestinale, hépatite B, hépatite auto-immune, érythème polymorphe, leucoencéphalopathie progressive multifocale, syndrome antiphospholipides et anticorps associés, erreur médicamenteuse n'ont été rapportés.

8.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu'Humira, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer.

Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

Population pédiatrique

En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. [...]

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par Humira toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu d'Humira. [...]

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par Humira et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations de l'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN n'est survenue au cours de l'essai de

phase III d'Humira chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans. [...]

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT 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. »

8.3.4 Données de pharmacovigilance

Les données du dernier PSUR couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2016 n'ont pas mis en évidence de nouveau signaux de tolérance justifiant une modification du profil de tolérance de l'adalimumab.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été intégré au Plan de gestion des risques.

08.4 Résumé & discussion

Efficacité et tolérance L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'adalimumab dans l'uvéite antérieure chronique non infectieuse de l'enfant et l'adolescent repose sur 2 études cliniques versus placebo, randomisées, en double aveugle chez des patients ayant une uvéite active associée à une AJI et en échec à la corticothérapie locale et au MTX (0,3 à 0,6 mg/kg (sans dépasser 25 mg) une fois par semaine depuis au moins 3 mois. Au cours des études, les traitements par corticoïdes (topiques ou systémiques) et par MTX ont été maintenus.

L'étude SYCAMORE devait se dérouler sur 18 mois et inclure 114 patients, cependant, elle a été arrêtée prématurément suite aux résultats de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole. Ainsi, au lieu des 114 patients prévus au protocole, 90 patients ont été inclus (randomisation 2 :1). Les patients étaient âgés de 2 à 17 ans. Ils ont été traités par adalimumab ou placebo lesquels étaient associés au MTX. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 87 (min : 14 – max : 571) jours dans le groupe placebo et de 353 (min : 14 – max : 561) jours dans le groupe adalimumab. Le critère de jugement principal était le délai de survenue de la rechute défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :

- score inflammatoire du segment antérieur (score Tyndall) après au moins 3 mois de traitement :
 - augmenté de 2 grades par rapport à l'inclusion sur deux lectures consécutives²² ;
 - non-amélioré avec un grade d'entrée ≥ 3 sur deux lectures consécutives¹⁸ ;
 - augmenté d'1 grade ou absence d'amélioration par rapport à l'inclusion, avec le développement d'autres comorbidités oculaires²³ ;
 - aggravation d'une comorbidité oculaire existante à l'inclusion après 3 mois ;
 - absence d'amélioration par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement mesurée sur deux lectures consécutives* (grade 1 à 2).
- utilisation de traitements concomitants ;
- arrêt intermittent ou continu du traitement à l'étude (adalimumab/placebo) sur une période cumulée de plus de 4 semaines.

²² La deuxième lecture était considérée comme le moment de survenue de la rechute.

²³ Les comorbidités oculaires étaient définies comme :

- un gonflement du disque optique et/ou un OMC mesuré au moins cliniquement et si possible par tomographie par cohérence optique ;
 - et/ou une augmentation de la PIO (> 25 mmHg) maintenue sur 2 visites consécutives et ne répondant pas à un traitement oculaire hypotenseur seul ;
 - et/ou une hypotonie (< 6 mmHg) maintenue sur 2 visites consécutives ;
- et/ou une diminution inexpliquée de la vision de 0,3 unité LogMAR sur 2 visites consécutives.

Le délai médian avant survenue de la rechute a été plus important avec l'adalimumab qu'avec le placebo ($p < 0,001$). Il était de 24,1 semaines ($IC_{95\%} = [12,4 ; 26,0]$) dans le groupe placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe adalimumab en raison du faible nombre de sujets en rechute dans ce groupe. Le pourcentage de patients en rechute a été de 26,7 % dans le groupe adalimumab et de 60 % dans le groupe placebo ($HR = 0,25 ; IC_{95\%} = [0,12 ; 0,49] ; p < 0,0001$). Il a été observé une diminution plus importante de la consommation des corticoïdes topiques et oraux au cours de l'étude voire leur arrêt avec l'adalimumab par rapport au placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de meilleure acuité visuelle corrigée. Toutefois, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires. L'étude ADJUVITE a montré la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant eu une réponse au traitement définie par une diminution du score de Tyndall ≥ 30 % et une absence d'aggravation à l'examen à la lampe à fente [56 % (9/16) versus 20 % (3/15), $p = 0,038$], toutefois, cette étude a un niveau de preuve plus faible en raison du faible nombre de patients inclus ($n = 32$) et d'une évaluation à court terme (2 mois).

Le profil de tolérance de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite est similaire à celui observé dans les autres indications. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections (rhinopharyngites, infections des voies respiratoires hautes et sinusites), des réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), des céphalées et des douleurs musculo-squelettiques.

Des effets indésirables graves peuvent survenir du fait de l'effet immunosuppresseur de l'adalimumab tels que des cancers (en particulier leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T), des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et De rares cas d'effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés (pancytopénie, d'anémie médullaire, démyélinisation centrale et périphérique, lupus, syndrome de Stevens-Johnson).

► Discussion

Ces études ont inclus uniquement des enfants et des adolescents ayant une uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une AJI, soit une population restreinte par rapport à celle de l'AMM et faisant l'objet de la demande du laboratoire.

Dans cette population, les données présentées ont montré l'efficacité, en association au MTX, de l'adalimumab par rapport au placebo sur le délai de survenue des poussées inflammatoires et sur le pourcentage de répondeurs défini par une diminution du score de Tyndall ≥ 30 % et une absence d'aggravation à l'examen à la lampe à fente. Aucune démonstration robuste n'a été faite en termes d'amélioration/stabilisation de l'acuité visuelle du fait d'une méthodologie non appropriée et d'une acuité visuelle à l'inclusion peu affectée. Toutefois, il doit être tenu compte du fait que l'objectif principal du traitement est de diminuer l'inflammation pour éviter les complications oculaires graves.

Il subsiste des incertitudes sur la quantité d'effet en raison des biais et faiblesses méthodologiques de ces études (nombre important de violations majeures au protocole dans l'étude SYCAMORE et son arrêt prématuré, faible nombre de patients randomisés dans l'étude ADJUVITE et évaluation à court terme) et de l'absence de données d'efficacité à long terme.

La tolérance de l'adalimumab dans l'uvéite de l'enfant et l'adolescent associée à l'AJI est similaire à celle observée dans les autres indications, cependant, on ne dispose pas de données de tolérance à long terme dans cette indication.

Compte tenu des résultats d'efficacité en termes de délai avant survenue d'une nouvelle poussée inflammatoire et de tolérance dans une population restreinte de l'AMM et des doutes sur la transposabilité des résultats, il est attendu un impact en termes de morbidité de l'adalimumab, en association au MTX, uniquement chez les patients dont l'uvéite antérieure chronique non infectieuse en échec aux traitements conventionnels est associée à une AJI. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, HUMIRA apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert dans cette sous-population de l'AMM uniquement.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des uvéites, en particulier les uvéites antérieures chroniques non infectieuses associées à une AJI^{11,12}, fait appel en premier lieu à la corticothérapie par voie topique voire systémique lorsque le risque d'engagement du pronostic visuel est élevé. Un traitement immunosuppresseur conventionnel (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine ...) peut être instauré après échec du traitement par corticoïde, ou en cas d'intolérance. Ces médicaments sont utilisés hors AMM dans cette indication.

Après échec ou intolérance d'un traitement par corticothérapie et immunosuppresseur, il est habituellement fait recours aux anti-TNF α , adalimumab ou infliximab^{14,15,16}.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

HUMIRA est un traitement de 3^{ème} intention, en association au méthotrexate et aux corticoïdes, chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une AJI en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

En l'absence de données cliniques spécifiques, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le début de l'uvéite antérieure non infectieuse chez les enfants est asymptomatique et insidieux, ce qui entraîne un diagnostic plus tardif et potentiellement un plus grand nombre de complications (telles que kératopathie en bandelettes, cataracte, glaucome, synéchies postérieures, amblyopie, atteintes du segment postérieur ou œdème maculaire cystoïde...) et un risque de perte de vision dégradant la qualité de vie et les apprentissages.

► HUMIRA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'inflammation oculaire.

► Du fait des incertitudes sur la quantité d'effet de l'adalimumab en association au méthotrexate pour retarder une nouvelle poussée d'uvéite chez les enfants ayant une uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique (AJI), en échec des traitements conventionnels, le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme moyen dans cette population particulière. Il est non établi dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse, en l'absence de données cliniques spécifiques.

► Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses validées.

► Cette spécialité est un traitement de 3^{ème} intention, en association au méthotrexate, chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une AJI en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. En l'absence de données cliniques spécifiques, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des uvéites antérieures non-infectieuses responsables de complications oculaires et d'une perte visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité,
- sa faible prévalence,
- un besoin médical non couvert,
- la réponse partielle au besoin identifié (incertitudes sur la quantité d'effet en termes de délai de survenue d'une poussée inflammatoire du fait de nombreux biais méthodologiques, pas de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, pas de données d'efficacité et de tolérance à long terme),
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

HUMIRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est :

- **modéré, en association au méthotrexate, dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant à partir de de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.**

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, en association au méthotrexate, dans le traitement de l'uvéïte antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité d'adalimumab en association au méthotrexate, par rapport au placebo sur le délai la survenue d'une nouvelle poussée inflammatoire (étude SYCAMORE), critère de jugement pertinent dans cette maladie,
- des critères d'inclusion des études restreignant la population aux patients ayant une arthrite juvénile idiopathique associée à leur uvéïte,
- des incertitudes sur la réelle quantité d'effet du fait de nombreux biais méthodologiques (nombre important de violations majeures au protocole et arrêt prématuré de l'étude SYCAMORE),
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- et des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,

la Commission considère qu'HUMIRA en association au méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'uvéïte antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

010.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA correspondant à l'indication demandée au remboursement est définie par l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent atteints d'une uvéïte antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique, qui ont eu une réponse insuffisante ou sont intolérants au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

Selon les données INSEE au 1er janvier 2017, il y aurait 13 315 177 enfants et adolescents âgés de plus de 2 ans, en France, tous sexes confondus.

Il n'existe pas de données de prévalence des uvéïtes en France. Deux études européennes, l'une finlandaise²⁴ et l'autre anglaise²⁵, ont mis en évidence une prévalence dans la population pédiatrique de 30 / 100 000 habitants, ce qui donnerait une projection d'environ 4 000 enfants et adolescents atteints d'uvéïte.

Les uvéïtes antérieures constituent la localisation la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent dans environ 44 % des cas (36 % à 57 % selon trois études conduites dans des centres spécialisés en Suisse, aux Pays-Bas et en Italie)^{26,27,28}, soit environ 1 760 enfants et

²⁴ Paivonsalo-Hietanen, T., Tuominen, J., & Saari, K. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84-88.

²⁵ Edelsten, C., Reddy, M., & Stanford, M. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003;135:676-680.

²⁶ Stoffel, P., Sauvain, M., & von Vigier, R. Non-infectious causes of uveitis in 70 Swiss children. *Acta Paediatr* 2000, 89:955-8.

²⁷ de Boer, J., Wulfraat, N., & Rothova, A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:879-884.

adolescents ; en considérant que 100 % des patients atteints d'uvéites du segment antérieur sont diagnostiqués, en dépit souvent d'un retard diagnostique et thérapeutique.

Les uvéites non infectieuses, dans les pays occidentaux, représentent jusqu'à 70 % des uvéites^{19,20,29} soit environ 1 230 enfants et adolescents.

Parmi eux, environ 70 % sont atteints d'une uvéite associée à une AJI (avis d'experts français), soit environ **860 enfants et adolescents** ; parmi eux, environ 65 % des AJI sont de type oligoarticulaire et 35 % de type polyarticulaire (avis d'expert français), soit respectivement 560 et 300 patients. Cette dernière population est déjà incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI polyarticulaire.

Environ 30 % sont atteints d'une uvéite non associée à une AJI (avis d'experts français), soit environ 370 enfants et adolescents.

Enfin, environ 30 % des patients ne sont pas suffisamment bien équilibrés sous traitement conventionnel ou sont intolérants (avis d'experts). Les enfants et adolescent atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse, associée à une AJI, éligibles à une biothérapie, représenteraient donc environ 260 patients.

Conclusion

Les enfants et adolescents atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse, associée à une AJI, éligibles à un traitement biologique, représenteraient environ 260 patients. Parmi ces derniers, une population d'environ 90 patients est déjà incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI polyarticulaire.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

²⁸ Paroli, M., Spinucci, G., & Liverani, M. Uveitis in Childhood: An Italian Clinical and Epidemiological Study. *Ocular Immunology and Inflammation* 2009, 17:238-242.

²⁹ Jakob E, Reuland MS, Mackensen F et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center - analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009;36:127-36.