

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
2 mars 2016*****adalimumab*****HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie**

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

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

1 étui de 2 boîtes de 1 flacon (0,8 ml de solution stérile), 1 seringue stérile pour injection, 1 aiguille, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool (CIP : 34009 418 517 2 8)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	L04AB04 (immunosuppresseur inhibiteur du TNFα)
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 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. »

SMR	<p>Important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :</p> <p>défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
ASMR	<p>HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 08/09/2003 (procédure centralisée) Extension d'indication dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent: 26/03/2015 Plan de Gestion des Risques dans toutes les indications
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <u>Solution injectable en seringue préremplie, solution injectable en stylo prérempli et solution injectable pour usage pédiatrique</u> : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie, en pédiatrie et en médecine interne. Médicament d'exception
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB04 Adalimumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Il convient de noter que l'indication octroyée par l'AMM d'HUMIRA chez l'enfant est différente de celle octroyée pour ENBREL et STELARA en pédiatrie qui positionne ces médicaments après échec des traitements systémiques non biologiques.

HUMIRA permet le traitement d'enfants plus jeunes (dès 4 ans) qu'avec ENBREL (à partir de 6 ans) ou STELARA (à partir de 12 ans).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- ▶ **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 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.

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 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 corticoïde, 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. »

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

« 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).

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

« Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Si un retraitement par Humira est indiqué, les recommandations mentionnées ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité d'Humira chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (Tableau 1). »

Tableau 1 : Posologie d'Humira en millilitres (ml) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids corporel total (kg)	Dose en millilitres (ml)
13-16	0,2 mL (10 mg)
17-22	0,3 mL (15 mg)
23-28	0,4 mL (20 mg)
29-34	0,5 mL (25 mg)
35-40	0,6 mL (30 mg)
41-46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France. Les formes débutant dans l'enfance sont de plus mauvais pronostic.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs environnementaux peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaison et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaire (atteinte périphérique ou axiale).

Le diagnostic chez l'enfant est souvent plus difficile que chez l'adulte car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Chez l'enfant, le traitement fait appel aux traitements locaux (dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D3) et dans les formes modérées à sévères, résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. En cas d'échec à ces traitements de seconde intention, les anti-TNF α sont utilisés.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Le traitement chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, parmi les analogues de la vitamine D3, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant et le méthotrexate a une AMM uniquement chez l'adulte. L'anti-TNF α , étanercept a l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans.

Par ailleurs, la toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie ne peut être utilisée qu'à partir de 12 ans.

Il existe donc un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication, d'intolérance aux traitements disponibles et de leur nombre plus restreint chez l'enfant.

L'adalimumab (HUMIRA), est le deuxième anti-TNF α ayant obtenu une AMM en pédiatrie pour le traitement du psoriasis en plaques. Il permet le traitement des enfants à partir de 4 ans, en traitement systémique de première intention après échec des traitements locaux ou en seconde intention après échec de la photothérapie.

Récemment, l'ustekinumab (STELARA), inhibiteur d'interleukine IL-12/IL13, a obtenu une AMM (22/06/2015) dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adolescent à partir de 12 ans et vient s'ajouter à l'arsenal thérapeutique (en cours d'examen par la Commission de la transparence).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez l'enfant, selon l'indication d'HUMIRA, ses comparateurs sont tous les traitements systémiques en première ou seconde intention après échec des traitements topiques ou de la photothérapie ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

► Biothérapies

Spécialité DCI Laboratoire	Indication dans le psoriasis en plaques		Date de l'avis de la CT en pédiatrie	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
	Adulte	Pédiatrie				
Comparateur de même classe pharmacothérapeutique : anti-TNFα						
ENBREL étanercept <i>Pfizer</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de <u>l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent</u> en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	01/04/2009 (enfants de 8 à 17 ans)	Modéré	ASMR IV dans la prise en charge des patients âgés de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. Maintien de l'ASMR IV chez l'enfant de 6 à 7 ans.	Oui
			11/04/2012 (extension à l'enfant de 6 à 7 ans)	Modéré		
Inhibiteur d'interleukines						
STELARA ustekinumab <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère <u>chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus</u> , en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies	Extension chez l'adolescent en cours d'examen par la CT	-	-	-

► Autres traitements systémiques

Spécialité DCI Laboratoire	Indication dans le psoriasis en plaques Adulte et pédiatrie	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non*
SORIATANE acitrétine <i>Actavis France</i>	Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	15/10/2014 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
NEORAL SANDIMMUN ciclosporine <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.	11/04/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

Le méthotrexate, bien qu'utilisé chez l'enfant dans le traitement du psoriasis en plaques, n'a pas d'AMM dans cette tranche d'âge. En pratique, le méthotrexate est prescrit chez les patients après échec des traitements topiques et de l'acitrétine.

06.2 Autres technologies de santé

Photothérapie (puvathérapie, photothérapie UVB) à partir de 12 ans.

► Conclusion

Chez les patients en échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie, ENBREL et STELARA sont les comparateurs pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Psoriasis pédiatrique
Autriche	Oui	Psoriasis pédiatrique
Belgique	Non	Psoriasis pédiatrique
Danemark	Oui	Psoriasis pédiatrique
Espagne	Non	Psoriasis pédiatrique
Finlande	Evaluation en cours	Psoriasis pédiatrique
Grèce	Oui	Psoriasis pédiatrique
Irlande	Oui	Psoriasis pédiatrique
Italie	Non	Psoriasis pédiatrique
Pays-Bas	Oui	Psoriasis pédiatrique
Portugal	Non	Psoriasis pédiatrique
Royaume-Uni	Oui	Psoriasis pédiatrique
Suède	Oui	Psoriasis pédiatrique

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'HUMIRA dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent repose sur une étude randomisée en double aveugle, double placebo *versus* méthotrexate (étude M04-717).

08.1 Efficacité

	Etude M04-717 <i>Versus méthotrexate</i>
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et l'immunogénicité de l'adalimumab chez des enfants et des adolescents âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques chronique sévère <i>versus</i> méthotrexate.
Méthode	Etude <i>versus</i> comparateur actif, randomisée en double aveugle, double placebo.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age de 4-17 ans ▪ Poids \geq13 kg ▪ Psoriasis diagnostiqué depuis \geq 6 mois, stable au cours des 2 derniers mois ▪ Échec aux traitements topiques ▪ Patients \geq 12 ans en échec, avec des contre-indications, ou candidats inappropriés aux photothérapies ▪ Nécessité d'une thérapie systémique en raison d'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ $PGA^1 \geq 4$ ou

¹ « **Physician Global Assessment** » : évaluation globale par le médecin de la sévérité de la maladie et comprend 6 niveaux de sévérité. Il renseigne sur l'évaluation globale du psoriasis à un moment donné : les lésions sont classées en

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Surface corporelle atteinte > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ○ PASI² > 20 ou PASI > 10 et un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cliniquement significative faciale, génitale, ou des mains et/ou des pieds - Rhumatisme psoriasique actif résistant aux AINS - CDLQI³ > 10 (impact modéré à très important sur la qualité de vie)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements antérieurs pour le psoriasis : <ul style="list-style-type: none"> - Biothérapies à l'exception de l'étanercept (ETN) ou - ETN durant les 4 semaines avant l'inclusion ou - MTX (méthotrexate) durant l'année précédente/à tout moment avec réponse inadéquate ou intolérance ou - Contre-indication au MTX pendant l'étude ou - PUVA, systémiques non-biologiques ou traitements systémiques connus pour améliorer le psoriasis dans les 14 jours avant l'inclusion ou - Topiques ou UVB dans les 7 jours avant l'inclusion ▪ Hépatite B ou C, infections chroniques/récurrentes ou tuberculose active ▪ Antécédents de : néoplasie, maladie démyélinisante, insuffisance cardiaque modérée à sévère ou AVC récent, infections invasives ou VIH ▪ Autres formes cliniques de psoriasis à l'exception du psoriasis en plaques chronique
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA 0,4 mg/kg : adalimumab 0,4 mg/kg (dose maximale de 20 mg) en injection SC à 2 semaines d'intervalle puis toutes les 2 semaines. ▪ ADA 0,8 mg/kg : adalimumab 0,8 mg/kg (dose maximale de 40 mg) en injection SC à 2 semaines d'intervalle puis toutes les 2 semaines. ▪ MTX : méthotrexate 0,1 mg/kg/semaine PO (dose maximale de 7,5 mg/semaine). En fonction des résultats des tests sanguins, la dose pouvait être augmentée jusqu'à 0,4 mg/kg/semaine (dose maximale de 25 mg/kg) et selon la tolérance. <p>Tous les patients ont été complétés en acide folique.</p> <p>Note : la dose de 0,4 mg/kg pour l'adalimumab n'étant pas recommandée par l'AMM, les résultats relatifs à cette dose ne seront pas présentés.</p>
Traitements autorisés au cours de l'étude	Shampoings médicamenteux non corticoïdes Emollients Corticoïdes inhalés à dose stable.
Traitements non autorisés au cours de l'étude	Photothérapie (UVA et UVB), exposition excessive au soleil ou utilisation Traitement biologiques Traitements systémiques du psoriasis non biologiques Corticoïdes systémiques Nouveau traitement topique du psoriasis Rétinoïdes ou analogues de la vitamine D3 Médicaments qui altèrent l'absorption d'acide folique Médicaments qui inhibent la dihydrofolate réductase Médicaments anti-rétroviraux Vaccins vivants
Déroulement de l'étude	<u>Période A (S0 à S16)</u> : Randomisation dans chacun des groupes de traitements pour une durée de 16 semaines à l'issue de laquelle les traitements ont été évalués <u>Période B (S17 à S36)</u> : arrêt des traitements pour les patients répondeurs à S16 avec réponse ≥ PASI 75 et/ou PGA 0/1.

prenant en compte leur durée, leur ampleur, et l'érythème. Plus les scores sont élevés plus le psoriasis est considéré comme sévère.

Les niveaux de sévérité du PGA sont :

0 = « blanchi » ou « clair » 3 = « modéré »

1 = « minimal » 4 = « marqué »

2 = « léger » 5 = « sévère ».

² « **Psoriasis Area Severity Index** » : index composite prenant en compte les mesures de l'aspect des lésions (érythème, infiltration, et desquamation) et la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

³ « **Children's Dermatology Life Quality Index** » : score de qualité de vie DLQI adapté à l'enfant noté de 0 à 30. Plus le score est important, plus la qualité de vie est altérée.

	<p><u>Période C (S37 à S52)</u> : retraitement en double aveugle pour les répondeurs à la semaine 16 ayant une perte de réponse après l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Période D</u> : période de suivi à long terme de 52 semaines pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les non répondeurs précoces avant S8 si augmentation du PASI \geq 50 % à S4 ou augmentation du PASI de 25 % lors de 2 visites consécutives à S8 : traitement par adalimumab 0,8 mg/kg. - Les non-répondeurs à S16 avec réponse < PASI 75 et/ou PGA > 1 : traitement par adalimumab 0,8 mg/kg. - Les répondeurs à S16 sans perte de réponse au cours de la phase B : en cas de rechute, retraitement par adalimumab 0,8 mg/kg pour les patients initialement sous adalimumab 0,8 mg/kg ou méthotrexate ou par adalimumab 0,4 mg/kg pour les patients initialement sous adalimumab 0,4 mg/kg. - Les patients ayant terminé la période C : poursuite du traitement pris au cours de la période C
Critères de jugement principaux	<p>Analyse hiérarchisée :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs PASI 75 à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 2. Pourcentage de répondeurs PGA 0 (psoriasis blanchi) ou 1 (presque blanchi) à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX)
Critères de jugement secondaires	<p>Analyse hiérarchisée :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs PASI 75 à S4, 8 et 11 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 2. Pourcentage de répondeurs PGA 0/1 à S4, 8 et 11 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 3. Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 4. Pourcentage de répondeurs PASI 100 à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 5. Changement des scores CDLQI de l'inclusion à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX) 6. Changement des scores PedsQL de l'inclusion à S16 (ADA 0,8 mg/kg vs MTX, ADA 0,4 mg/kg vs MTX) 7. Pourcentage de patients avec un PASI 75 après retraitement (Période C) en fonction de la randomisation durant la période initiale de traitement en double aveugle (ADA 0,8 mg/kg vs ADA 0,4 mg/kg) 8. Pourcentage de patients avec un PGA clair ou minimal (0 ou 1) après retraitement (Période C) en fonction de la randomisation durant la période initiale de traitement en double aveugle (ADA 0,8 mg/kg vs ADA 0,4 mg/kg) 9. Délai de perte de réponse (Période B) en fonction de la randomisation durant la période initiale de traitement en double aveugle (ADA 0,8 mg/kg vs ADA 0,4 mg/kg)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un total de 111 sujets pédiatriques devait être randomisé avec un ratio 1:1:1 pour recevoir de l'adalimumab 0,8 mg/kg, de l'adalimumab 0,4 mg/kg, ou du méthotrexate (37 sujets dans chaque groupe). La randomisation devait être stratifiée selon l'existence ou non d'un traitement précédent par étanercept. Les suppositions suivantes ont été faites pour les patients sans traitement antérieur par étanercept : un taux de réponse PASI 75 à la semaine 16 de 72 % des patients dans le groupe adalimumab 0,8 mg/kg et 35 % des patients pour le groupe méthotrexate ; et un taux de réponse PGA 0/1 à la semaine 16 de 62% pour les patients du groupe adalimumab 0,8 mg/kg et de 30 % pour le groupe méthotrexate. Pour les patients avec un traitement antérieur par étanercept, tous les taux de réponse étaient supposés être 10 % plus faibles. En supposant une prévalence de 30 % de patients avec un traitement antérieur par étanercept, les suppositions précédentes se transforment en un taux de réponse PASI 75 à la semaine 16 de 69 % pour les patients du groupe adalimumab 0,8 mg/kg, et de 32 % des patients pour le groupe méthotrexate ; et un taux de réponse PGA 0/1 à la semaine 16_A de 59 % des patients du groupe adalimumab 0,8 mg/kg, et 27 % des patients pour le groupe méthotrexate. Avec ces suppositions, un total de 111 patients fournit une puissance de 90% dans la comparaison de l'adalimumab 0,8 mg/kg au méthotrexate vis-à-vis du taux de réponse PASI 75 et une puissance de 80 % dans la comparaison de l'adalimumab 0,8 mg/kg au méthotrexate pour le taux de réponse PGA.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses ont été faites sur la population en intention de traiter (ITT) définie par les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Dans l'analyse principale d'efficacité, les patients ayant des données manquantes concernant les variables catégorielles ont été classés comme non-répondeurs selon la méthode NRI (« Non Responder Imputation Method ») et pour les variables continues en utilisant la méthode du « Last Observation Carried Forward » (LOCF). Les sujets n'ayant pas d'évaluation du PGA ou du PASI à la semaine 16 étaient classés comme non répondeurs dans l'analyse principale. Les sujets qui échappaient précocement à l'adalimumab durant la période initiale de 16 semaines (période A) étaient aussi classés en non répondeurs pour l'analyse d'efficacité à la semaine 16 de la période A.</p> <p>L'analyse des deux critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires a été hiérarchisée pour gérer l'inflation du risque α.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 114 patients a été randomisé dont 39 dans le groupe ADA 0,4 mg/kg, 38 dans le groupe ADA 0,8 mg/kg et 37 dans le groupe MTX. Tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT).

Les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 13 patients du groupe ADA 0,4 mg/kg (dont 9 pour efficacité insuffisante), 8 dans le groupe ADA 0,8 mg/kg (dont 3 pour efficacité insuffisante et 1 pour événement indésirable) et 3 dans le groupe MTX (dont 1 pour efficacité insuffisante et 1 pour événement indésirable).

Seuls 7 patients avaient un antécédent de traitement par étanercept (3 dans le groupe MTX et 4 dans le groupe ADA 0,8 mg/kg).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

La moyenne d'âge était de 13,0 ans \pm 3,76 ans. Deux patients ayant un âge < 6 ans ont été inclus dans le groupe ADA 0,4 mg/kg et le patient le plus jeune dans le groupe ADA 0,8 mg/kg avait 6 ans. Plus de la moitié des patients avaient un Indice de Masse Corporelle (IMC) allant du 5^e au 85^e percentile sur les courbes de référence d'IMC de l'OMS établies en fonction de l'âge et du sexe. Le PASI moyen était de 18,3 \pm 8,78 et le PGA était modéré pour 47,4 % des patients et marqué pour 43 %. Le CDLQI moyen était de 11,3 \pm 6,74.

► Critères de jugement principaux

Réponse PASI 75 à S16 :

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S16 a été plus important dans le groupe ADA 0,8 mg/kg que dans le groupe MTX : 57,9 % *versus* 32,4 % soit une différence de 25,5 % ($p = 0,027$).

Réponse PGA 0/1 à S16 :

Il n'a pas été observé de différence significative entre ADA 0,8 mg/kg et MTX en termes de pourcentage de répondeurs PGA 0/1 à S16 : 60,5 % *versus* 40,5 % soit une différence de 20,0 % (NS).

Dans la mesure où la supériorité de l'ADA 0,8 mg/kg par rapport au MTX n'a pas été démontrée sur le 2^{ème} critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne seront pas présentés.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude clinique M04-717

Période A :

Durant la période A, 84 des 114 patients (73,7 %) ont rapporté au moins un effet secondaire durant l'étude. L'incidence des effets secondaires était similaire parmi les groupes de traitement.

L'incidence des événements indésirables possiblement liés au traitement a été de 33,8 % chez les patients traités par adalimumab (0,4 mg/kg ou 0,8 mg/kg) et 27 % dans le groupe MTX.

Six événements sévères (7,8 %) et 3 événements graves (3,9 %) ont été rapportés dans le groupe adalimumab *versus* 2 événements sévères (5,4 %) et aucun grave dans le groupe MTX.

Les événements indésirables sévères ont été plus fréquents dans le groupe ADA 0,4 mg/kg (12,8 %) que dans le groupe ADA 0,8 mg/kg. Tous les événements graves ont été rapportés dans le groupe ADA 0,4 mg/kg.

Les événements indésirables représentant des risques identifiés et potentiels du traitement par anti TNF α ont été totalisés séparément par catégories. Durant la période A l'effet secondaire à caractère particulier le plus fréquemment rapporté a été la survenue d'infections et son incidence était similaire parmi les différents groupes de traitement. Un épisode infectieux sévère a été

rapporté par un patient du groupe ADA 0,4 mg/kg. Des réactions au site d'injection sont apparues chez 7 des 77 patients (9,1 %) du groupe ADA 0,8 mg/kg et chez 3 des 37 patients (8,1 %) du groupe MTX (administré per os). Les autres effets secondaires à caractère particulier sont apparus chez 3 patients ou moins sur l'ensemble des patients

Périodes A, B, C et D :

Sur l'ensemble de l'étude, 91,2 % (104/114) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. L'incidence des événements indésirables potentiellement liés au traitement administré a été de 42,9 % pour l'adalimumab et de 40,5 % pour le MTX.

Des événements indésirables sévères sont survenus chez 15,6 % des patients traités par l'adalimumab et 13,5 % des patients traités par MTX. La fréquence des événements indésirables graves a été de 7,8 % pour l'adalimumab et de 2,7 % avec le MTX.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections (75,3 % dans le groupe adalimumab versus 73 % dans le groupe MTX). Une infection gastro-intestinale sévère due à une intoxication alimentaire est survenue dans le groupe adalimumab. Les autres événements indésirables d'intérêt ont été les réactions au site d'injection (13,0 % dans le groupe adalimumab versus 10,8 % dans le groupe MTX) et une aggravation ou un déclenchement du psoriasis (10,4 % versus 8,1 %).

8.2.2 Données issues du RCP

Le profil de tolérance a été établi sur la base des études cliniques et l'expérience post-commercialisation dans l'ensemble des indications.

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 (voir la rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi du RCP pour plus d'informations).

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.

En général, la fréquence et la nature des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à celles observées chez les adultes traités par adalimumab.

Vaccinations :

Des réponses anticorps similaires au vaccin pneumococcique valence 23 standard et à la vaccination contre le virus trivalent de la grippe ont été observées dans une étude chez 226 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'adalimumab ou un placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant HUMIRA.

Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par HUMIRA.

Les patients sous HUMIRA peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

8.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques identifiés importants sont :

- Infections sévères incluant diverticulose et infections opportunistes
- Réactivation de l'hépatite B
- Pancréatite
- Lymphome
- Lymphome hépatosplénique à cellule-T
- Leucémie
- Cancer cutané non-mélanomateux
- Mélanome
- Carcinome à cellule de Merkel (carcinome neuroendocrine de la peau)
- Troubles de démyélinisation (incluant sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré et névrite optique)
- Réactions immunitaire (incluant des réactions de type lupus et des réactions allergiques)
- Sarcoïdose
- Insuffisance cardiaque congestive
- Infarctus du myocarde
- Accident cérébro-vasculaire
- Maladie interstitielle pulmonaire
- Embolie pulmonaire
- Vascularite cutanée
- Syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe
- Aggravation et nouvelle poussée de psoriasis
- Troubles hématologiques
- Perforation intestinale
- Sténose du colon dans la maladie de Crohn
- Insuffisance hépatique et autres troubles hépatiques
- Taux élevé d'ALAT
- Hépatite auto-immune
- Erreurs de traitement et mauvaise administration.

Les risques potentiels importants sont :

- Autres cancers
- Vascularite (non cutanée)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible
- Sclérose amyotrophique latérale
- Cancer du côlon chez les patients ayant un ulcère du côlon
- Infections chez les enfants exposés *in utero*
- Erreurs de traitement avec le flacon pédiatrique
- Utilisation hors AMM.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans atteint de psoriasis en plaques repose sur une étude de phase III versus méthotrexate, randomisée, en double aveugle, avec double-placebo. Les patients inclus (n = 114) devaient avoir un psoriasis en plaques diagnostiqué depuis au moins 6 mois. Ils devaient être en échec aux traitements topiques ou, pour les enfants d'au moins 12 ans, en échec ou avoir une contre-indication ou ne pas être un candidat approprié à la photothérapie, et nécessiter un traitement systémique. L'adalimumab 0,4 mg/kg (hors AMM) et 0,8 mg/kg en injection sous-cutanée (1 injection à 2 semaines d'intervalle puis toutes les 2 semaines) a été comparé au méthotrexate 0,1 mg/kg/semaine *per os*.

L'évaluation de l'efficacité a porté sur deux critères de jugement principaux - réponse PASI 75 à la semaine 16 et réponse PGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16 - analysés selon une procédure hiérarchique et des critères de jugements secondaires également analysés selon une procédure hiérarchique.

Après 16 semaines de traitement, l'adalimumab 0,8 mg/kg a été supérieur au méthotrexate en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 (57,9 % versus 32,4 % soit une différence de 25,5 %, $p = 0,027$) mais pas en termes de pourcentage de répondeurs PGA 0/1 (60,5 % versus 40,5 % soit une différence de 20,0 %, NS).

La supériorité de l'adalimumab 0,8 mg/kg par rapport au méthotrexate n'ayant pas été démontrée sur le 2^{ème} critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne peuvent être analysés.

Il convient de noter que les conditions de l'étude étaient en défaveur du méthotrexate dans la mesure où les doses de méthotrexate (0,1 à 0,4 mg/kg) étaient plus faibles que celles couramment utilisées en pratique (0,2 à 0,7 mg/kg).

Le profil de tolérance de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent est comparable à celui observé chez l'adulte. 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, en lien avec l'effet immunosuppresseur de l'adalimumab, ont également été rapportés dans les autres indications de l'adalimumab tels que 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).

08.4 Programme d'études

8.4.1 Etudes en cours ou à venir

Aucune étude en cours ou à venir ne porte sur le psoriasis en plaques chronique sévère pédiatrique. Il est à noter que l'inclusion des patients dans le Plan de Gestion des Risques mis en place à la demande des autorités sanitaires sera étendue aux patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique sévère.

8.4.2 Développements en cours ou à venir

- Nouvelle indication : uvéites
- Nouvelles présentations :
 - formule sans citrate et haute concentration, 40 mg/0,4 mL (au lieu de 0,8 mL), en seringue et stylo préremplis
 - formule sans citrate et haute concentration : 80 mg/0,8mL

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les traitements des formes légères sont locaux⁴ : dermocorticoïdes en 1^{ère} ligne et analogues de la vitamine D3 (seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant). L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques.

Le traitement des formes modérées à sévères ne répondant pas suffisamment aux traitements topiques fait appel aux traitements systémiques. L'acitrétine (rétinoïde) est utilisée en premier lieu. En cas d'échec, la ciclosporine et le méthotrexate (hors AMM chez l'enfant) sont utilisés voire la photothérapie chez l'adolescent. En raison de leur toxicité, l'utilisation de ces traitements doit être limitée dans le temps. En cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ceux-ci, les anti-TNF α sont les traitements de dernière intention. Actuellement, seul l'étanercept (ENBREL) a une AMM chez l'enfant (à partir de 6 ans).

Récemment, l'ustekinumab (STELARA), inhibiteur d'interleukine IL-12/IL13, a obtenu une AMM (22/06/2015) dans le psoriasis en plaques de l'adolescent à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (en cours d'examen par la Commission de la Transparence).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

HUMIRA est un traitement de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

⁴ Clabaut A et Viseux V. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010 ;137 :408-15

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent est moyen.
- ▶ HUMIRA est un traitement de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids du psoriasis sur la santé publique est important. Celui correspondant aux enfants à partir de 4 ans et aux adolescents ayant un psoriasis sévère et résistant ou intolérant aux traitements systémiques non biologiques est faible.

L'amélioration de la prise en charge de ces enfants est un besoin de santé publique du fait que le développement de médicaments pédiatriques constitue une priorité établie, et compte tenu des situations au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements.

Au vu des données disponibles (notamment efficacité à court terme versus méthotrexate démontrée en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 et non de pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 qui étaient les deux co-critères de jugement principaux et utilisation du méthotrexate à des doses non optimales), il est attendu un impact faible d'HUMIRA à court terme sur la morbidité et la qualité de vie chez l'enfant.

Les données ayant été obtenues sur une période relativement limitée, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait d'incertitudes sur le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement par HUMIRA chez l'enfant dans cette indication et la fréquence des récurrences éventuelles, et sur la tolérance à long terme, en particulier le risque carcinologique et infectieux.

Chez l'enfant et l'adolescent, HUMIRA ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié dans la prise en charge du psoriasis en plaques.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact d'HUMIRA sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités HUMIRA est important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important, et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités HUMIRA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

010.3 Population cible

La population cible d'HUMIRA dans son extension d'indication est définie par les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Une étude épidémiologique anglaise⁵ réalisée sur une population d'environ 7,5 millions de personnes permet d'estimer la prévalence du psoriasis à 0,55 % chez les 0-9 ans et à 1,5 % chez les 10-19 ans.

Une étude allemande⁶ réalisée à partir d'une base de données de l'assurance maladie comportant 1,3 millions de patients, la prévalence du psoriasis a été estimée à 0,71 % chez les moins de 18 ans, cette prévalence allant en croissant avec l'âge de 0,12 % à 1 an à 1,2 % à 18 ans.

Une étude épidémiologique espagnole⁷ réalisée sur un échantillon de 12.938 personnes représentatives de la population générale a estimé la prévalence du psoriasis à 0,4 % chez les 0-10 ans et à 0,8 chez les 11-20 ans.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez le 4-17 est de l'ordre de 0,70 % soit une population de 80.000 enfants et adolescents parmi la population française (INED 2016).

Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70 %^{8, 9, 10, 11} des cas de psoriasis soit 44.000 à 56.000 enfants et adolescents de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère chez l'enfant, cependant, il peut être admis, que les formes sévères sont minoritaires, de

⁵ Gelfand JM et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. Arch Dermatol 2005;41:1537-41

⁶ Augustin M et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatology 2010;162:633-6.

⁷ Ferrandiz C. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma project: phase I). European Academy of Dermatology and Venerology 2001;15:20-3

⁸ Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International 2006;48:526-30

⁹ Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Internat J Dermatol 2004;43:654-58

¹⁰ Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. JEAVD 2007;21:762-65

¹¹ Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. Nouvel. Dermatol 2004;23:13-6

l'ordre de 5 % (20 % de formes modérées et sévères selon des données de la littérature^{12, 13} et 2,3 % des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 2.200 à 2.800 enfants et adolescents.

De même, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients atteints de psoriasis en échec aux autres thérapies, y compris les traitements systémiques et la photothérapie, toutefois, selon l'avis de l'expert et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, cette population serait d'environ 500 patients dans la population des 4-17 ans.

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.

¹² Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49:S57-61

¹³ Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001;137:280-4