

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

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

Laboratoire ABBVIE

DCI	adalimumab
Code ATC (2012)	L04AB04 (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha))
Motif de l'examen	Extension d'indication dans l'AJI chez l'enfant de 2 à 4 ans.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	«HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.»

SMR	Le SMR est important dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
ASMR	En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans, HUMIRA est un traitement de fond de seconde intention, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA doit être utilisé de préférence en association au méthotrexate mais peut être utilisé en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 8 septembre 2003 Date du rectificatif d'AMM concerné : 25 février 2013 (extension de l'indication arthrite juvénile idiopathique à l'enfant à partir de 2 ans) Plan de gestion des risques européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Seringue et stylo : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne. Flacon : Spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne.

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

02 CONTEXTE

En août 2008, l'extension d'indication d'HUMIRA (à la dose fixe de 40 mg toutes les deux semaines) dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) avait été restreinte par l'EMA à la tranche d'âge comprise entre 13 et 17 ans en raison de données insuffisantes pour préconiser une dose fixe et de l'absence d'une présentation permettant l'administration d'une dose adaptée à la surface corporelle comme évaluée dans la seule étude clinique d'efficacité disponible.

En mars 2011, après avoir développé une nouvelle présentation pédiatrique avec une seringue graduée permettant le prélèvement de la quantité nécessaire en fonction de la surface corporelle, une extension de l'indication aux enfants de 4 à 12 ans a été octroyée sur la base des résultats principaux de l'étude DE038 précédemment évaluée par l'EMA en 2008 et par la Commission de la Transparence en 2009.

La Commission de la transparence a rendu un avis pour cette indication en date du 24 juin 2009 et du 21 septembre 2011 et a estimé que le SMR d'HUMIRA était important et son ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

La présente demande concerne une modification des conditions d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité HUMIRA suite à l'extension de l'indication arthrite juvénile idiopathique à l'enfant à partir de 2 ans.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

Seringue préremplie, stylo prérempli, solution injectable pour usage pédiatrique

Indication faisant l'objet de la demande

Ancien libellé

« Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.»

Nouveau libellé

«Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. »

Indications non concernées par cette évaluation

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

HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Seringue préremplie à 40 mg, stylo prérempli à 40 mg

- 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

- Polyarthrite rhumatoïde

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :

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

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

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

- Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

- Rhumatisme psoriasique

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

- Psoriasis

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

- Rectocolite hémorragique

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

04 POSOLOGIE

Le traitement par HUMIRA doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans :

La posologie recommandée d'HUMIRA pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau ci-dessous). Le flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

* La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 13 à 17 ans :

Pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle. Le stylo de 40 mg et la seringue préremplie de 40 mg sont disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'HUMIRA chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Pour les autres indications : cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines¹. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes. Le diagnostic de cette pathologie est un diagnostic d'exclusion qui inclut toutes les formes d'arthrites chroniques de l'enfant de cause inconnue.

Le traitement de l'AJI a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond (méthotrexate en 1^{ère} intention, anti-TNF α en 2^{de} intention), selon la forme de l'AJI, oligo ou polyarticulaire.

Un autre anti-TNF α , l'étanercept, dispose d'une AMM pour traiter les AJI polyarticulaires chez les enfants à partir de 2 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au méthotrexate.

¹ Job Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique. Encyclopédie Orphanet, janvier 2007

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Anti TNF alpha (L04AB)				
ENBREL, solution injectable (étanercept) <i>Pfizer</i>	Traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.	02/10/2002 (Inscription)	Important	Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades.
ENBREL, solution injectable (étanercept) <i>Pfizer</i>	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	11/04/2012 (Modification des conditions d'inscription dans l'indication AJI pour les spécialités dosées à 25 mg. L'indication a été élargie aux enfants à partir de 2 ans.)	Important	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 2 et 3 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate (ASMR II attribuée en 2002).
Immunosuppresseurs sélectifs (L04AA)				
ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion (abatacept) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique poly articulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF. ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.	05/01/2011 (Extension indication)	Important	Bien qu'étant la première biothérapie à disposer d'une autorisation de mise sur le marché chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF, la Commission de la Transparence, au vu : - des données d'efficacité limitées ne permettant pas d'apprécier le bénéfice apporté par ORENCIA (abatacept) dans cette indication (seuls 16% des patients évalués au cours de la phase en double aveugle de l'étude correspondaient aux patients visés par l'indication) et, - du faible recul et des incertitudes sur la tolérance, considère qu'ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Anti-métabolites (L01B)				
METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé (méthotrexate) <i>Sanofi-Aventis</i>	Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.	04/01/2006 (Renouvellement inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu de niveau II dans la prise en charge de ces affections
METOJECT, solution injectable (méthotrexate) <i>NORDIC PHARMA</i>	Formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),	10/05/2006 (Inscription)	Important	Dans l'ensemble des indications de l'AMM, METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate. La commission souligne que METOJECT a la particularité de permettre une administration par voie sous cutanée et de ne pas nécessiter une préparation extemporanée par un personnel qualifié.
METOJECT, solution injectable (méthotrexate) <i>NORDIC PHARMA</i>	Formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	17/03/2007 (Réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de nouvelles données.)		Compte tenu : - d'un schéma d'administration sous-cutanée qui ne nécessite pas de préparation extemporanée, - des résultats d'une étude démontrant la supériorité du méthotrexate administré par voie sous cutanée par rapport à la voie orale, la commission de la transparence considère que METOJECT apporte dans l'ensemble des indications de l'AMM, une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate.
METOJECT, solution injectable (méthotrexate) <i>NORDIC PHARMA</i>	Formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	09/05/2012 (Renouvellement inscription)	Important	-
LEDERTREXATE, solution injectable (méthotrexate) <i>BIODIM</i>	Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.	18/11/2009 (Extension indication)	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite idiopathique juvénile, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, les spécialités injectables LEDERTREXATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate notamment les spécialités METHOTREXATE BELLON.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

L'étanercept (ENBREL), seul autre anti-TNF α indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant à partir de 2 ans est le comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Autorisation de mise sur le marché :

Pays	AMM	
	Date	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne	08/09/03	Polyarthrite rhumatoïde(PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum PSO), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis Arthrite Juvénile idiopathique (AJI) Rectocolite Hémorragique (RCH)
Etats Unis	31/12/02	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum PSO), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis, Arthrite Juvénile idiopathique (AJI) Rectocolite Hémorragique (RCH)
Australie	10/12/03	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum PSO), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis, Arthrite Juvénile idiopathique (AJI)
Japon	16/04/08	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum PSO), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis
Canada	24/09/04	Polyarthrite rhumatoïde (PR), Rhumatisme psoriasique (Rhum PSO), Spondylarthrite ankylosante (SA), Maladie de Crohn, Psoriasis

Prise en charge à l'étranger dans l'AJI:

Pays	Prise en charge oui/non/évaluation en cours			
	AJI 2-4ans	AJI 4- 12 ans		AJI 13 -17 ans
	Flacon pédiatrique	Flacon pédiatrique	Seringue ou stylo	Seringue ou stylo
Allemagne	Oui	Oui	Oui	Oui
Autriche	Non	Oui	Oui	Oui
Danemark	Oui	Oui	Oui	Oui
Finlande	Evaluation en cours	Oui	Oui	Oui
Grèce	Non	non	Oui	Oui
Irlande	Oui	Oui	Oui	Oui
Italie	Evaluation en cours	Oui	Oui	Oui
Norvège	Oui	Oui	Oui	Oui
Pays-Bas	Oui	Oui	Oui	Oui
Portugal	Evaluation en cours	Oui	Oui	Oui
Suède	Oui	Oui	Oui	Oui
Royaume-Uni	Oui	Oui	Oui	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DE HUMIRA DANS L'AJI

Date de l'avis	24/06/2009 (inscription dans l'extension d'indication AJI chez l'adolescent de 13 à 17 ans)
Indication	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.
SMR	L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes. HUMIRA est un traitement à visée symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Ces spécialités sont un traitement de deuxième intention après échec des médicaments de fond classiques dont le méthotrexate. Il existe une seule alternative médicamenteuse ayant l'AMM spécifiquement chez l'enfant à ce stade de la maladie : ENBREL (étanercept). Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.
ASMR	Dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 13 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	La commission de la Transparence souhaite être destinataire des résultats de l'étude en vie réelle demandée par l'EMA (registre) dans le cadre du Plan de Gestion des Risques.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/09/2011 (modification des conditions d'inscription dans l'indication arthrite juvénile idiopathique (AJI) : extension aux enfants et adolescents âgés de 4 à 12 ans)
Indication	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, cf. RCP). HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.
SMR	L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes. HUMIRA est un traitement à visée symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Ces spécialités sont un traitement de deuxième intention (après échec des médicaments de fond classiques dont le méthotrexate). Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.
ASMR	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 4 à 12 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
Etudes demandées	Comme précisé dans l'avis précédent, la Commission de la Transparence souhaite être destinataire des résultats de l'étude en vie réelle, d'une durée de suivi de 10 ans, demandée par l'EMA dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) chez les patients atteints d'AJI âgés de 13 à 17 ans (registre STRIVE). Par ailleurs, la Commission souhaite que les mêmes données de suivi à long terme sur la tolérance d'HUMIRA chez les enfants de 4 à 12 ans lui soient transmises. Ces données peuvent être recueillies dans le cadre de l'étude prévue dans le PGR, à condition que celle-ci soit étendue aux enfants de 4 à 12 ans.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

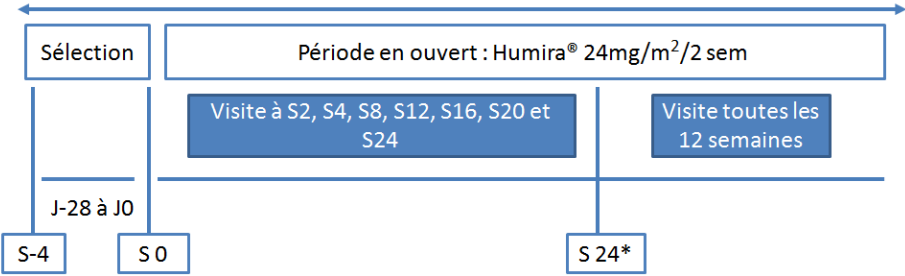
09.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'adalimumab (HUMIRA) dans l'AJI chez les enfants âgés de 2 à 4 ans repose sur une étude compassionnelle (M10-444) menée à la demande des instances réglementaires (FDA et EMA). L'étude a débuté antérieurement à l'octroi de l'AMM en août 2011 pour la spécialité ENBREL dans cette indication. En conséquence, il n'a pas été réalisé d'étude comparant HUMIRA à ENBREL. Pour des raisons éthiques, le placebo n'a pas été choisi comme comparateur.

L'étude, débutée en mars 2009, n'étant pas terminée, les résultats présentés sont des résultats intermédiaires (dernier patient/ dernière visite à 24 semaines : 9 septembre 2011).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance d'HUMIRA chez des patients âgés de 2 à moins de 4 ans ou de plus de 4 ans et pesant moins de 15 kg, atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à sévèrement active. Parmi les objectifs secondaires d'efficacité figuraient les indicateurs individuels d'efficacité et la proportion de patients démontrant une réponse ACR pédiatrique 30/50/70/90.

	Etude M10-444
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance d'HUMIRA chez des patients âgés de 2 à moins de 4 ans ou de plus de 4 ans et pesant moins de 15 kg, atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à sévèrement active.
Méthode	Etude de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, internationale
Critères d'inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none">- Patient avec un diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou d'évolution polyarticulaire modérée à sévère (l'arthrite étant définie comme affectant au moins 5 articulations au moment de l'initiation du traitement). Ces critères correspondent aux catégories de l'ILAR pour les arthrites juvéniles polyarticulaire avec facteur rhumatoïde positif ou négatif (FR+ ou FR-) et les arthrites oligoarticulaires étendues.- Patient âgé de 2 à moins de 4 ans ou de plus de 4 ans pesant moins de 15 kg.- Patients ayant un résultat négatif à l'Intra-Dermo-Réaction.- En Europe, patient présentant un antécédent d'échec, de réponse insuffisante, ou d'intolérance à au moins un traitement de fond (DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug).
Critères de non inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none">- Patient ayant déjà été traité par Tysabri (natalizumab), Raptiva (efalizumab) ou par d'autres traitements biologiques tels que Orencia (abatacept), Kineret (anakinra), RoaActemra (tocilizumab), Rituxan (rituximab).- Patient ayant déjà été traité par un anti-TNF incluant Enbrel (etanercept), Remicade (infliximab), Cimzia (certolizumab), Simponi (golimumab), Humira (adalimumab).
Déroulement de l'étude	La posologie de l'adalimumab était de 24 mg/m ² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg, administrée toutes les deux semaines, en injection sous cutanée.

	 <p>*Les patients sont suivis pendant 24 semaines quel que soit leur âge. A la semaine 24 si le patient est âgé de moins de 4 ans et pèse moins de 15 kg, l'étude se poursuit. Quand le patient atteint l'âge de 4 ans et pèse au moins 15 kg, il peut être suivi une année supplémentaire pour permettre la transition jusqu'à à un traitement approprié.</p>
Critère de jugement principal	Incidence des événements indésirables graves (EIG) et des événements indésirables (EI).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Pourcentage de réponse ACR pédiatrique 30/50/70/90 mesurés aux semaines 12 et 24 chez tous les patients puis toutes les 12 semaines chez les patients continuant l'étude.</p> <p>Etat des articulations : à l'inclusion puis aux semaines 12 et 24 :</p> <p>SJC66 : Swollen Joint Count correspondant au nombre d'articulations gonflées</p> <p>LOM69 : Limitation On passive Motion correspondant au nombre d'articulations à mobilité réduite)</p> <p>POM75 : Pain On passive Motion correspondant au nombre d'articulations douloureuses</p> <p>TJC75 : Tender Joint Count correspondant au Nombre d'articulations sensibles</p> <p>Evaluation globale de la sévérité de la maladie par les parents (sur échelle visuelle analogique (EVA) 0-100 mm)</p> <p>Evaluation de la douleur par les parents (EVA)</p> <p>Evaluation globale de la maladie par le médecin (EVA)</p> <p>DICHAQ (questionnaire d'évaluation du handicap de l'enfant par les parents)</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>En raison de la faible incidence et prévalence de l'arthrite juvénile idiopathique chez les sujets de 2 à 4 ans, le nombre de sujet nécessaire a été choisi en fonction de la disponibilité attendue des sujets à s'engager pour un essai de 3 ans environ.</p> <p>Le nombre total de patients attendu était d'environ 30 patients dans le monde dont 1 à 3 en France.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT) définie comme celle regroupant tous les patients inclus dans l'étude ayant reçu au moins une dose d'Humira.</p> <p>Afin de minimiser le biais inhérent aux données manquantes, 2 méthodes statistiques ont été utilisées en plus des données observées pour compenser le manque de données pour certains paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la méthode de la dernière donnée disponible : Last Observation Carried Forward (LOCF) - la méthode d'imputation des non répondants : Non Responder imputation (NRI)

Résultats de l'étude :

➤ **Caractéristiques des patients**

L'étude a inclus 32 patients dont 28 enfants d'âge compris entre 2 et 4 ans et 4 enfants âgés de plus de 4 ans et de poids inférieur à 15 kg (Tableau 1). La majorité des enfants était des filles (87,5%). L'âge moyen des 32 enfants était de 3 ans et leur poids moyen de 13,4 kg.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude M10-144

Caractéristiques démographiques N=32	
Sexe n(%)	
Fille	28 (87,5)
Garçon	4 (12,5)
Age n (%)	
< 4 ans	28 (87,5)
≥ 4 ans	4 (12,5)
Moyenne (± SD)	3,04 ± 0,723
Médiane	3,15
Min-max	2,0 - 4,6
Poids (kg) n(%)	
Moyenne (± SD)	13,4 ± 1,96
Médiane	13,0
Min-Max	10,4 - 18,9
Taille (cm) n (%)	
Moyenne (± SD)	93 ± 6,09
Médiane	93,5
Min-Max	83 – 104,0
IMC* (kg/m²)	
Moyenne (± SD)	15,5 ± 1,27
Médiane	15,3
Min-Max	13,1 – 18,5
Surface corporelle (m²)	
Moyenne (± SD)	0,6 ± 0,06
Médiane	0,6
Min-Max	0,5 – 0,7

*IMC = Indice de masse corporelle

Quatre patients (12,5%) ont prématurément arrêté l'étude (1 avant la fin des 24 semaines et 3 après) et 11 sujets ont terminé l'étude. Aucun des patients n'a arrêté l'étude pour cause d'événements indésirables. Les motifs de l'arrêt de l'étude ont été : retrait du consentement, perte de vue, obtention d'autorisation de mise sur le marché, enfant dont le poids et l'âge étaient supérieurs aux limites fixées par l'étude.

Lors de l'injection de la première dose d'HUMIRA, le diagnostic de la maladie avait été posé depuis 12,3 mois en moyenne (Tableau 2). Les patients inclus étaient atteints d'une AJI active d'intensité modérée à sévère. A l'exception d'un enfant, tous avaient un facteur rhumatoïde négatif et la grande majorité avait des taux de protéine C réactive normaux.

Tableau 2 : Principales caractéristiques d'activité de la maladie

Variable	HUMIRA N=32
Ancienneté du diagnostic d'AJI à la 1ere dose injectée (mois)	
Moyenne ± SD	12.3 ± 9.26
Médiane	10.3
Min - Max	2.3 – 40.8
TJC75 : (Tender Joint Count) nombre d'articulations sensibles	
Moyenne ± SD	3.8 ± 5.02
Médiane	2.0
Min - Max	0 - 19
SJC66 : (Swollen Joint Count) nombre d'articulations gonflées	
Moyenne ± SD	8.9 ± 7.37
Médiane	7.0
Min - Max	0 - 36
LOM69 : (Limitation On passive Motion) nombre d'articulations à mobilité réduite	
Moyenne ± SD	8.5 ± 7.70
Médiane	6.5
Min - Max	0 - 32
POM75 : (Pain on passive Motion) nombre d'articulations douloureuses	
Moyenne ± SD	5.1 ± 4.70
Médiane	4.0
Min - Max	0 - 19

Evaluation de la douleur par les parents (EVA, mm) Moyenne ± SD Médiane Min - Max	46.1 ± 25.73 51.0 0 - 83
Evaluation globale de la maladie par les parents (EVA, mm) Moyenne ± SD Médiane Min - Max	47.6 ± 25.91 51.5 0 - 90
PGA (Physician Global assessment) évaluation de la douleur par le médecin Moyenne ± SD Médiane Min - Max	55.3 ± 19.70 60.5 9 - 84
DICHAQ (Disability Index of Childhood Health Assessment Questionnaire) questionnaire d'évaluation du handicap de l'enfant par les parents Moyenne ± SD Médiane Min - Max	1.2 ± 0.66 1.3 0 - 2.9
CRP (mg/dL)* Protéine C Réactive Moyenne ± SD Médiane Min - Max Normal (<0.9mg/dL), n(%) Anormal (≥0.9mg/dL) (n(%) Données manquantes	1.6 ± 2.43 0.4 0.4- 12.8 19 (61.3) 12 (38.7) 1

*N=31

➤ Traitements associés avant l'inclusion et pendant l'étude

Avant l'inclusion :

78,1% des patients avaient déjà reçu un traitement par méthotrexate pour traiter leur AJI, 68,8 % des corticoïdes systémiques et 37,5% des AINS. Aucun patient n'avait reçu de médicament biologique.

A l'inclusion :

71,9% des patients recevaient un traitement par méthotrexate, 43,8 % par corticoïdes systémiques et 31,3 % par AINS.

Les traitements associés avant et au moment de l'inclusion sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Traitements associés

Molécules	Avant l'inclusion, n (%)	A l'inclusion, n (%)
DMARD* synthétiques		
Méthotrexate	25 (78,1)	23 (71,9)
Corticoïdes systémiques	22 (68,8)	14 (43,8)
AINS systémiques	12 (37,5)	10 (31,3)
Médicaments biologiques	0	0

*Disease-modifying anti-rheumatic drugs

➤ Résultats sur les critères secondaires d'efficacité (le critère principal étant un critère de tolérance (cf 09.2.1))

Pourcentage de réponse ACR pédiatrique

Le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR pédiatrique 30 était de 93,5% à la semaine 12 et de 90% à la semaine 24 (population ITT).

Les taux de réponse ACR pédiatrique 50/70/90 étaient de 90,3%/61,3%/38,7 % à la semaine 12 et de 83,3%/73,3%/36,7% à la semaine 24 (population ITT).

Note : les résultats étaient similaires avec la méthode statistique LOCF mais légèrement moins bons avec la méthode NRI.

Le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR pédiatrique 30/50/70/90 était de 85,7% / 78,6% / 71,4%/ 64,3% à la semaine 48. Il est à noter que la taille de l'effectif suivi se réduit considérablement après la semaine 48.

Tableau 4 : Pourcentage de réponse ACR pédiatrique aux semaines 12 à 96

Visite	Méthode d'analyse	HUMIRA 24mg/m ² toutes les 2 semaines			
		PedACR30 n/N1 (%)	PedACR50 n/N1 (%)	PedACR70 n/N1 (%)	PedACR90 n/N1 (%)
Semaine 12	Observé	29/31 (93,5)	28/31 (90,3)	19/31 (61,3)	12/31 (38,7)
	NRI	29/32 (90,6)	28/32 (87,5)	19/32 (59,4)	12/32 (37,5)
	LOCF	29/31 (93,5)	28/31 (90,3)	19/31 (61,3)	12/31 (38,7)
Semaine 24	Observé	27/30 (90,0)	25/30 (83,3)	22/30 (73,3)	11/30 (36,7)
	NRI	27/32 (84,4)	25/32 (78,1)	22/32 (68,8)	11/32 (34,4)
	LOCF	28/31 (90,3)	26/31 (83,9)	23/31 (74,2)	11/31 (35,5)
Semaine 36	Observé	18/20 (90,0)	17/20 (85,0)	13/20 (65,0)	11/20 (55,0)
Semaine 48	Observé	12/14 (85,7)	11/14 (78,6)	10/14 (71,4)	9/14 (64,3)
Semaine 60	Observé	4/5 (80,0)	3/5 (60,0)	3/5 (60,0)	2/5 (40,0)
Semaine 72	Observé	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
Semaine 84	Observé	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
Semaine 96	Observé	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)

LOCF : Last Observation Carried Forward, NRI : Non Responders Imputation

n : nombre de sujets répondeurs

N1 : nombre de sujets sans données manquantes

Evaluation des articulations

Aux semaines 12 et 24, les données observées concernant l'état des articulations montrent une diminution de l'ensemble des scores d'évaluation par rapport aux valeurs d'inclusion (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation moyenne des scores d'évaluation des articulations aux semaines 0, 12 et 24.

Visite	Variation moyenne des différents scores par rapport à l'inclusion ± SD			
	TJC75	SJC66	POM75	LOM69
Semaine 0 (moyenne) n/N = (32/32)	3,8 ± 5,02	8,9 ± 7,37	5,1 ± 4,70	8,5 ± 7,70
Semaine 12 (variation) n/N = (31/32)	-2,7 ± 5,09	-6,2 ± 4,24	-4,7 ± 4,63	-5,6 ± 4,84
Semaine 24 (variation) n/N = (30/32)	-3,00 ± 5,54	-6,3 ± 5,83	-3,9 ± 7,32	-5,6 ± 5,56

Evaluation de l'état de santé et de la qualité de vie

Une amélioration des paramètres portant sur l'état de santé et le niveau de qualité de vie des enfants évalués a été constatée avec HUMIRA par rapport aux valeurs d'inclusion après 12 semaines et après 24 semaines de traitement (Tableau 6).

Tableau 6 : Variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'état de santé et de la qualité de vie des patients aux semaines 0, 12 et 24.

Variation moyenne par rapport à l'inclusion ± SD				
Visite	Evaluation globale de la sévérité de la maladie par les parents	Evaluation de la douleur par les parents	Evaluation globale de la maladie par les parents	DICHAQ
Semaine 0 (moyenne) n/N = (32/32)	47,6 ± 25,91	46,1 ± 25,73	55,3 ± 19,70	1,2 ± 0,66
Semaine 12 (variation) n/N = (31/32)	-28,1 ± 29,91	-27,2 ± 25,36	-41,4 ± 21,20	-0,5 ± 0,64
Semaine 24 (variation) n/N = (30/32)	-32,2 ± 29,74	-29,5 ± 28,28	-45,3 ± 21,32	-0,5 ± 0,69

09.2 Tolérance/Effets indésirables

09.2.1 Données de tolérance issues de l'étude clinique

L'objectif principal de l'étude M10-444 était de déterminer le profil de tolérance d'HUMIRA chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans et de plus de 4 ans pesant moins de 15 kg, atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à sévèrement active.

La durée moyenne d'exposition au traitement était de 299,1 jours (SD = 129,84 ; médiane = 266,0) avec une exposition cumulée de 26,2 patients-années (PA). Tous les patients ont été exposés à HUMIRA pendant une durée minimale de 57 jours avec un maximum d'exposition de 679 jours.

A la date intermédiaire, sur l'ensemble de l'étude, 27 patients (84,4 %) ont présenté des événements indésirables (Tableau 7). Aucun cas de décès n'a été rapporté.

Tableau 7 : Vue d'ensemble des effets indésirables entre le 24 mars 2009 et le 9 septembre 2011

Patients avec	HUMIRA	
	N (%) N = 32	Evénements (Evénements/100 PA*) PA = 26,2
Evénement indésirable (EI)	27 (84,4)	133 (507,6)
EI au moins possiblement lié au traitement	8 (25,0)	14 (53,4)
EI sévère	4 (12,5)	4 (15,3)
EI grave	5 (15,6)	5 (19,1)
EI « infection »	22 (68,8)	57 (217,6)
EI grave « infection »	3 (9,4)	3 (11,5)
EI « réaction au site d'injection »	2 (6,3)	2 (7,6)
Décès	0	0

*PA : patient-année

Un total de 8 patients (25,0 %) a présenté des EI considérés par l'investigateur comme au moins possiblement (5 EI : laryngite, pharyngite virale, infection respiratoire haute, fièvre) ou probablement (4 EI : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, cystite, rash cutané) liés au traitement.

La plupart des EI était d'intensité légère à modérée mais 4 patients (12,5 %) ont eu des événements indésirables sévères (uvéite, otite moyenne, diabète sucré et arthrite).

Le tableau 8 présente les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.

Tableau 8 : Effets indésirables les plus fréquemment rapportés

	HUMIRA N=32 N (%)
Événement indésirable (EI)	27 (84,4)
Fièvre	7 (21,9)
Rhinopharyngite	6 (18,8)
Infections respiratoires hautes	5 (15,6)
Toux	5 (15,6)
Vomissements	4 (12,5)
Rhinorrhée	4 (12,5)
Rash	4 (12,5)
Gastroentérite	4 (12,5)
Bronchite	4 (12,5)
Otite moyenne	3 (9,4)
Diarrhée	3 (9,4)
Cystite	2 (6,3)
Infections de l'oreille	2 (6,3)
Rhinite	2 (6,3)
Elévation des enzymes hépatiques	2 (6,3)
Arthrite juvénile	2 (6,3)
Céphalées	2 (6,3)
Réaction au site d'injection	2 (6,3)

Événements indésirables graves

Cinq patients (15,6 %) ont présenté un événement indésirable grave (EIG), tous considérés par l'investigateur comme non liés ou probablement non liés à HUMIRA. Pour un seul patient, l'événement indésirable grave, à savoir un diabète sucré chez un enfant sans antécédent personnel mais dont le père souffrait d'un diabète de type 2, a nécessité une hospitalisation. Aucun patient n'a arrêté l'étude prématurément à cause d'un EIG.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Au regard des événements indésirables d'intérêts de la classe des anti-TNF, seules des infections et des réactions au site d'injection ont été rapportées.

➤ Les infections

Au total, 68,8 % des patients ont présenté une infection, principalement des rhinopharyngites, des infections respiratoires hautes, des bronchites et des gastroentérites.

La plupart des infections était de sévérité légère à modérée. Un seul patient a eu une infection sévère (otite moyenne).

Un total de 3 patients a eu une infection considérée par l'investigateur comme possiblement (cystite) ou probablement (infection de l'oreille, laryngite, pneumonie, pharyngite virale) liée à HUMIRA.

➤ Les infections graves

Trois patients ont eu des infections graves (caries, gastroentérite à rotavirus, varicelle) considérées par l'investigateur comme non liées à HUMIRA et de sévérité légère à modérée.

➤ Réactions au site d'injection

Deux patients ont présenté des réactions et des douleurs au site d'injection, considérées par l'investigateur comme probablement liées à HUMIRA et de sévérité légère. Dans les deux cas, les événements ont été résolus et les patients ont continué l'étude.

09.2.2 Données de tolérance issues des PSUR

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

Selon cette estimation, sur la période du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2010, 1,8% des patients exposés à HUMIRA sont des patients âgés de 0 à 18 ans, ce qui représente 16 835 patients (soit 6 854 patients-année).

Le tableau 8 compare les effets indésirables les plus fréquemment rapportés entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2010, regroupés dans les 5 premières catégories de système, chez les patients pédiatriques et les sujets âgés, en comparaison avec la population générale.

Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquemment rapportés (1er janvier 2010 - 31 décembre 2010) regroupés dans les 5 premiers SOC* chez les patients pédiatriques et les sujets âgés en comparaison avec la population générale

Notifications chez l'enfant n = 215 (303 EI)		Notifications chez le sujet âgé n = 1842 (8 304 EI)		Population générale n = 10 990 (27 380 EI)	
SOC	%	SOC	%	SOC	%
Troubles généraux et réactions au site d'administration	26,7	Infections et infestations	14,4	Troubles généraux et réactions au site d'administration	32,1
Affections gastro-intestinales	18,6	Troubles généraux et réactions au site d'administration	13,8	Infections et infestations	25,5
Infections et infestations	9,5	Affections respiratoires et médiastinales	8,9	Affections de la peau du tissu sous-cutané	21,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9,1	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8,7	Affections musculosquelettiques et systémiques	13,3
Affections du système nerveux	7	Affections musculosquelettiques et systémiques	8,1	Affections gastro-intestinales	12,7

* SOC : System Organ Class

Dans la population pédiatrique, la majorité des cas médicalement confirmés concerne des patients traités dans 50% pour une maladie de Crohn (EI appareil essentiellement au cours des essais cliniques) et dans 19% pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

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

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

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

09.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance à l'appui de l'extension de l'indication arthrite juvénile idiopathique (AJI) aux enfants de 2 à 4 ans reposent sur une analyse intermédiaire (au 9 septembre 2011) des résultats de l'étude M10-444, débutée en mars 2009, non comparative, ayant inclus 32 enfants dont 28 d'âge compris entre 2 et 4 ans, atteints d'AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. L'objectif principal était l'analyse de la tolérance.

A l'inclusion, 71,9% des patients recevaient du méthotrexate, 43,8 % des corticoïdes systémiques et 31,3 % des AINS.

Quatre patients ont prématurément arrêté l'étude, pour d'autres motifs que la survenue d'un événement indésirable.

La durée d'exposition à HUMIRA était comprise entre 57 et 679 jours (moyenne de 299,1 jours ; SD = 129,84 ; médiane = 266,0).

A la date intermédiaire, sur l'ensemble de l'étude, 27 patients (84,4 %) ont eu des événements indésirables (EI), dont :

- 8 ont eu des EI considérés par l'investigateur comme possiblement (laryngite, pharyngite virale, infection respiratoire haute, fièvre) ou probablement (réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, cystite, rash cutané) liés au traitement.
- 5 ont eu des EI graves dont un seul (diabète sucré) a nécessité une hospitalisation.
- 4 ont eu des EI sévères (uvéïte, otite moyenne, diabète sucré et arthrite).
- 25 ont eu des infections (principalement des rhinopharyngites, des infections respiratoires hautes, des bronchites, des gastroentérites), la plupart d'intensité légère à modérée. Trois enfants ont eu des infections considérées par l'investigateur comme possiblement (cystite) ou probablement (infection de l'oreille, laryngite, pneumonie, pharyngite virale) liées à HUMIRA
- 2 ont eu des réactions et des douleurs au site d'injection.

Les données de tolérance dans cette population d'enfants correspondent au profil déjà connu de HUMIRA.

Les résultats suggèrent une efficacité d'HUMIRA en termes de réponse ACR pédiatrique (population ITT) :

- à la semaine 12, ACR 30/50/70/90 respectivement de 93,5%, 90,3%, 61,3%, 38,7%
- à la semaine 24, ACR 30/50/70/90 respectivement de 90%, 83,3%, 73,3%, 36,7%
- à la semaine 48, ACR 30/50/70/90 respectivement de 85,7%, 78,6%, 71,4%, 64,3%.

Des améliorations des différents scores des articulations, de l'état de santé et de la qualité de vie ont été observées à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Stratégie thérapeutique de l'arthrite juvénile idiopathique

Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'AJI systémique, oligo ou polyarticulaire.

Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de première intention de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire chez l'enfant est moins bien étayée.

Deux anti-TNF, l'adalimumab et l'étanercept, ont l'AMM chez l'enfant dès l'âge de 2 ans pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec du traitement de fond de première intention.

Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à un anti-TNF (adalimumab ou étanercept), les alternatives sont :

- l'ajout d'un traitement de fond non biologique en particulier le MTX si l'anti-TNF avait été utilisé en monothérapie,
- le recours au 2^{ème} anti-TNF n'ayant pas encore été utilisé,
- le recours à l'abatacept (ORENCIA) (indiqué chez l'enfant âgé de plus de 6 ans).

Place de HUMIRA dans la stratégie thérapeutique

Dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans, HUMIRA est un traitement de fond de seconde intention, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA doit être utilisé de préférence en association au méthotrexate mais peut être utilisé en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

La Commission rappelle que 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. Par ailleurs, avant l'instauration du traitement par HUMIRA, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

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

► Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

► Il existe une alternative thérapeutique.

► Ces spécialités sont un médicament de deuxième intention.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie orpheline s'inscrit dans le cadre des priorités de santé publique établies (Plan national Maladies Rares 2005-2008, Règlement des médicaments pédiatriques).

Compte-tenu des données disponibles chez les patients âgés de 2 à 4 ans, il est attendu de la spécialité HUMIRA un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités qui peut être considéré au mieux comme faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité HUMIRA dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA est important dans l'extension d'indication du traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

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

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

011.3 Population cible

Compte tenu de l'extension d'indication dans l'AJI aux enfants à partir de 2 ans, la population cible additionnelle est représentée par les patients âgés de 2 à 4 ans atteints d'AJI polyarticulaire évolutive répondant de manière insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants. Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1er janvier 2013, 1,6 millions d'enfants d'âge compris entre 2 et 4 ans. La population de patients d'âge compris entre 2 et 4 ans atteinte d'arthrite juvénile idiopathique serait donc comprise entre 320 et 480. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (source : avis d'expert²).

Estimation/conclusion

Sur ces bases, la population cible d'HUMIRA dans l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 2 à 4 ans serait **au maximum de 44 enfants**.

Pour rappel, la population cible évaluée chez les enfants âgés de 4 à 12 ans était d'au maximum 180 enfants³ et celle des adolescents âgés de 13 à 17 ans d'au maximum 100 enfants⁴.

012 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

► Demandes de données

Comme précisé dans ses précédents avis, la Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats de l'étude en vie réelle, d'une durée de suivi de 10 ans, demandée par l'EMA dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) chez les patients atteints d'AJI âgés de 13 à 17 ans (registre STRIVE), étendu ensuite aux enfants de 4 à 12 ans, puis aux enfants âgés de plus de 2 ans.

Selon la version de novembre 2012 du PGR, cette étude est en cours et 318 patients ont été inclus.

La Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats disponibles de cette étude en vie réelle, chez les patients atteints d'AJI âgés de 2 à 17 ans, lors de l'examen du prochain renouvellement d'inscription de HUMIRA.

² Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence. Enbrel. 11 avril 2012.

³ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. Humira. 21 septembre 2011

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. Humira. 24 juin 2009