



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 MARS 2021

adalimumab

**HUMIRA 40 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie
et en stylo prérempli**

**HUMIRA 80 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie
et en stylo prérempli**

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'hidrosadénite suppurée active (HS, maladie de Verneuil), modérée à sévère, de l'adulte en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

Le service médical rendu est désormais faible (il était insuffisant auparavant) dans cette indication.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie de prise en charge de l'HS est globale et repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. Elle doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de sa sévérité, de la fréquence des poussées, de la récurrence à une même localisation et de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Une toilette à l'eau et au savon devra être faite en première intention au moment d'une poussée. Le traitement médicamenteux d'attaque des poussées infectieuses repose sur une antibiothérapie de courte durée par voie systémique, probabiliste, par une association amoxicilline-acide clavulanique ou par pristinamycine, sauf en cas de fièvre où la recherche de germes responsables devra être effectuée sur un prélèvement microbiologique.

L'antibiothérapie peut également être envisagée en prophylaxie secondaire (réévaluation à 24 semaines voire 12 semaines en cas d'aggravation ou de stagnation de la maladie) et en pré-opératoire.

Dans les formes modérées (stade II de Hurley), le traitement d'attaque lors d'une poussée comporte, en plus de l'antibiothérapie, une incision-drainage à visée antalgique. Un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole peut être ensuite instauré (réévaluation à 6 mois). En cas de récurrence à la même localisation, une chirurgie d'exérèse limitée sera pratiquée.

En cas d'échec observé lors de la réévaluation après 3 à 6 mois, le traitement comportera une exérèse large des cordons et des tractus sinueux ou une marsupialisation, et le patient recevra un traitement de stade III de Hurley (formes sévères).

Celui-ci fait intervenir une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Après le traitement d'attaque, plusieurs options peuvent être envisagées :

- la chirurgie avec exérèse large ;
- et/ou une antibiothérapie prophylactique (cycline ou cotrimoxazole) avec réévaluation à 6 mois ;
- et/ou l'adalimumab un anti-TNF α avec réévaluation à 6 mois.

Place du médicament :

HUMIRA (adalimumab) est un traitement de 2^{ème} intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte.

HUMIRA (adalimumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible à la demande du laboratoire, faisant suite à la soumission de nouvelles données cliniques. Inscription
Indication concernée	HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (HS) (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'adalimumab versus placebo dans une nouvelle étude de phase IV, sur un critère de jugement déjà jugé comme peu pertinent, à savoir la réduction du nombre de lésions inflammatoires évalué par le score Hi-SCR après 12 semaines de traitement, chez des adultes ayant une hydrosadénite suppurée active modérée à sévère candidats à la chirurgie, et avec une quantité d'effet modeste ; - de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue), critère plus cliniquement pertinent, - d'un profil de tolérance à moyen terme marqué par la survenue d'infections graves et opportunistes, de tumeurs malignes dans cette pathologie au risque infectieux et oncogène non négligeable ; - de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette maladie, - et malgré le besoin médical identifié en cas de réponse insuffisante de l'antibioprofylaxie, <p>la Commission de la Transparence considère que HUMIRA (adalimumab), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hydrosadénite suppurée.</p>
ISP	HUMIRA (adalimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	HUMIRA (adalimumab) est un traitement de 2 ^{ème} intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. HUMIRA (adalimumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci
Population cible	La population cible de HUMIRA (adalimumab) dans l'HS est estimée entre 1800 et 2200 patients par an au maximum.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation d'HUMIRA (adalimumab), à la demande du laboratoire, dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (HS, maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

HUMIRA (adalimumab) a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 28 juillet 2015.

Lors de l'examen initial d'HUMIRA (adalimumab) dans l'HS (avis du 2 mars 2016), la Commission de la Transparence avait conclu à un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, compte tenu :

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

Sur la base des nouvelles données fournies, le laboratoire sollicite à nouveau l'inscription d'HUMIRA (adalimumab) :

- sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour :
 - les spécialités HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli en boîte de 2
 - les spécialités HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli en boîte de 1 et de 3
- et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour :
 - toutes les spécialités HUMIRA 40 mg
 - les spécialités HUMIRA 80 mg, en boîte de 1 uniquement

Pour rappel, le laboratoire n'avait pas demandé l'inscription d'HUMIRA (adalimumab) dans l'extension d'indication au traitement de l'hydrosadénite suppurée chez les adolescents à partir de 12 ans octroyée le 12 décembre 2016.

02 INDICATIONS

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 *du RCP*). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 *du RCP*).

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 (AINS).

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 *du RCP*) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

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

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

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

Hidrosadénite suppurée (HS)

Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans¹ en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2 *du RCP*).

Maladie de Crohn

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

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

¹ Indication non sollicitée pour le remboursement chez les adolescents à partir de 12 ans.

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.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent²

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Uvéite

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

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

03 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. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Humira (voir rubrique 4.4 *du RCP*). Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Humira, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Posologie

[...]

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte :

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

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

² Cette indication est actuellement en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis version définitive

Si le traitement est interrompu, HUMIRA 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit (cf. Pharmacodynamie).

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

HUMIRA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. »

04 BESOIN MEDICAL

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

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

- **le stade I** est représenté par l'apparition d'abcès, uniques ou multiples, sans fistule ni processus cicatriciel fibreux ;
- **le stade II** par des abcès récidivants avec fistules et cicatrices, uniques ou multiples, avec des lésions non coalescentes ;
- **et le stade III** par une atteinte diffuse avec multiples abcédations interconnectées et des trajets fistuleux^{3,4,5,6}.

Selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie (SFD, 2019)⁷, la stratégie de prise en charge de l'hidrosadénite suppurée est globale et repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. La prise en charge doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de sa sévérité, de la fréquence des poussées, de la récurrence à une même localisation et de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Le traitement d'attaque des poussées infectieuses fait appel aux soins de toilette à l'eau et au savon et à une antibiothérapie de courte durée par voie systémique, probabiliste, sauf en cas de fièvre.

L'antibiothérapie peut également être envisagée en prophylaxie secondaire (réévaluation à 24 semaines voire 12 semaines en cas d'aggravation ou de stagnation de la maladie) et en préopératoire.

La chirurgie est considérée comme le seul traitement curatif. Il convient de distinguer la chirurgie d'urgence (incision-drainage) devant un nodule abcédé, de la chirurgie programmée devant des nodules froids ou des tractus sinueux. La SFD recommande la chirurgie en cas de récurrence au niveau d'une même lésion.

³ La maladie de Verneuil. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf> page consultée le 07/12/2015

⁴ Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2012;366:158-64

⁵ Pauchot J et al. La maladie de Verneuil : physiopathologie, diagnostic, complications et traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2008;7:69-73

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

⁷ Société française de dermatologie (SFD) : Recommandations de bonne pratique clinique dans l'hidrosadénite suppurée (actualisation août 2019). <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidrad%C3%A9nrite-suppur%C3%A9e>

Dans les formes sévères (stade II récidivants en échec de la chirurgie d'exérèse limitée ou stade III de Hurley), selon la SFD, l'adalimumab est une alternative à l'antibiothérapie en prophylaxie.

Les traitements utilisés dans cette maladie sont généralement suffisants pour contrôler correctement des formes légères (stade I). En revanche, pour les formes les plus sévères (stade II et III) les traitements utilisés ne permettent souvent qu'une atténuation des symptômes.

Le besoin médical est partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles (antibiotiques, chirurgie), notamment dans les formes modérées à sévères. Il existe donc un besoin à disposer de médicaments efficaces en termes de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées et de diminution du recours à la chirurgie, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de HUMIRA (adalimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes atteints d'hydrosadénite suppurée active modérée à sévère en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

05.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateurs médicamenteux ayant une AMM dans cette indication en cas d'échec des traitements systémiques conventionnels.

La Société française de dermatologie propose l'utilisation de l'infliximab (REMICADE) dans les formes sévères d'HS en alternative à l'adalimumab et à l'antibiothérapie en prophylaxie, toutefois, il ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où cette proposition (et non une recommandation) repose uniquement sur une analogie entre les molécules d'adalimumab et d'infliximab. Par ailleurs, l'infliximab (REMICADE) ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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

Toutefois, il s'agit d'un traitement lourd qui doit être utilisé en dernier recours après le traitement médicamenteux. Par conséquent, il ne peut être retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

► Conclusion

Dans l'indication de l'AMM, HUMIRA (adalimumab) n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité HUMIRA (adalimumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM européenne
Allemagne	Oui	AMM européenne
Pays-Bas	Oui	AMM européenne
Belgique	Oui	AMM européenne
Espagne	Oui	AMM européenne
Italie	Oui	AMM européenne

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	2 mars 2016 (extension d'indication).
Indication	HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.
SMR (libellé)	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ».
Place dans la stratégie thérapeutique	HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- **L'étude PIONEER OLE** : étude d'extension ouverte des études de phase III (PIONEER I et PIONEER II), ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'adalimumab chez des patients adultes atteints d'une HS modérée à sévère ;
- **L'étude SHARPS** : étude de phase IV, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab par rapport au placebo chez les patients adultes atteints d'HS modérée à sévère et éligibles à un traitement chirurgical.

08.1 Rappel des données précédentes

L'examen initial de la spécialité HUMIRA (adalimumab) dans l'hydrosadénite suppurée le 2 mars 2016 avait principalement reposé sur deux études de phase III, **PIONEER I et PIONEER II**, randomisées, comparatives versus placebo, en double aveugle, réalisées chez 633 patients atteints d'HS modérée à sévère, dont l'objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients répondeurs au score Hi-SCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) après 12 semaines de traitement. Ce score est défini comme la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires). Le Hi-SCR a été développé par le laboratoire sur la base d'une analyse *post-hoc* des données de l'étude de phase II. D'après cette analyse, le score Hi-SCR⁸ a été statistiquement corrélé au score HS-PGA (*Hidradenitis suppurativa physician's global assessment*), au score de Sartorius⁹ modifié, au stade de Hurley, à une l'échelle d'évaluation de l'impact sur l'activité quotidienne WPAI-TAI, à l'échelle visuelle analogique et à l'échelle de qualité de vie DLQI¹⁰. Toutefois, la Commission avait considéré que ce score semblait peu cliniquement pertinent et que l'évaluation de la fréquence et de la sévérité des poussées du recours à la chirurgie ou encore du score de Sartorius⁹, auraient probablement été plus pertinents pour apprécier l'efficacité de l'adalimumab dans l'HS.

Dans les études PIONEER I et II, l'adalimumab a démontré sa supériorité versus placebo sur le pourcentage de répondeurs au Hi-SCR :

- dans l'étude PIONEER I, 41,8 % des patients du groupe adalimumab contre 26,0 % de ceux du groupe placebo ont été répondeurs Hi-SCR (différence = 15,9 % IC_{95%} = [5,3 ; 26,5]) ;
- dans l'étude PIONEER II, 58,9 % des patients du groupe adalimumab contre 27,6 % des patients du groupe placebo ont été répondeurs Hi-SCR (différence = 31,5 % IC_{95%} = [20,7 ; 42,2]).

Toutefois, les résultats ne sont pas homogènes : dans l'étude PIONEER I, où les patients avaient un score de Sartorius et un nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules) plus élevés (149,1 versus 115,0 pour le score de Sartorius et 14,3 versus 11,3 pour le nombre de lésions inflammatoires), la quantité d'effet de l'adalimumab a été nettement inférieure à celle observée dans l'étude PIONEER II.

⁸ **Réponse au HiSCR** : s'emploie chez les patients ayant au moins 3 nodules inflammatoires, compte de tous les abcès, nodules inflammatoires et fistules. Réponse HiSCR en cas de réductions de 50 % des lésions inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules par ailleurs.

⁹ **Score de Sartorius** : ce score référence le nombre de zones atteintes, le nombre de lésions, ainsi que la distance entre deux lésions (ou la taille d'une lésion si lésion unique). Plus le score augmente, plus la maladie est sévère ; il n'existe pas de valeur maximale. En raison de l'absence de validation externe de sa signification clinique et d'une évolution des pratiques, il n'est aujourd'hui plus utilisé en pratique clinique.

¹⁰ **Score DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : score de qualité de vie évaluant six domaines : les symptômes et les sentiments, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail et l'école, les relations personnelles et le traitement. Les sujets devaient répondre aux 10 éléments du DLQI sur la base d'une période de rappel de «la semaine dernière». Une diminution des scores indique une amélioration de la qualité de vie liée à la santé.

08.2 Nouvelles données d'efficacité

8.2.1 Etude PIONEER OLE

Etude PIONEER OLE	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01635764
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'adalimumab chez des patients atteints d'une HS modérée à sévère.
Type de l'étude	Étude d'extension, ouverte, non comparative, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Date du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 12 avril 2012 Etude terminée (dernier patient ayant terminé l'étude) : 12 août 2016 Date de l'extraction des données (rapport intermédiaire) : 29 avril 2014 Etude réalisée dans 96 sites, répartis dans différents pays (Allemagne, Australie, Canada, Danemark, Etats Unis, France (35 patients inclus dans 5 sites), Grèce, Hongrie, Pays-Bas, République Tchèque, Suède, Suisse et Turquie).
Principaux critères d'inclusion	Patients ayant participé aux études de phase III PIONEER I ou PIONEER II et : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayant terminé l'étude ; ▪ Ou étant répondeurs au Hi-SCR au début de la période B (voir Figure 1) puis ayant expérimenté une perte de réponse, définie comme un nombre d'abcès et de nodules inflammatoires supérieur au nombre moyen observé à l'inclusion et à la semaine 12 (S12) lors de l'étude de phase III antérieure ; ▪ Ou n'étant pas répondeurs au Hi-SCR au début de la période B puis ayant rapporté une aggravation ou une absence d'amélioration à partir de S16 dans l'étude de phase III antérieure, définie comme un nombre d'abcès et de nodules inflammatoires supérieur \geq au nombre moyen observé à l'inclusion lors de deux visites consécutives (sauf S12) à au moins 14 jours d'intervalle.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent de traitement par adalimumab ou un autre anti-TNF ; ▪ Autre maladie de la peau ou maladie pouvant interférer avec l'évaluation de l'HS (infections notamment) ; ▪ Antibiothérapie orale pendant les 28 jours précédant la première visite, sauf ceux autorisés dans le cadre de l'essai de phase III antérieur ; ▪ Traitement topique de l'HS pendant les 14 jours précédant l'inclusion ; ▪ Traitement systémique non biologique pouvant impacter l'HS pendant les 28 jours précédant l'inclusion ; ▪ Traitement par antalgique pour une douleur liée à l'HS pendant les 14 jours précédant l'inclusion ; ▪ Infection nécessitant un traitement anti-infectieux par voie intraveineuse (IV) dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou orale dans les 14 jours précédant l'inclusion, sauf antituberculeux ou dans le cadre de l'essai de phase III antérieur ; ▪ Tuberculose récurrente ou active, hépatite B, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), infection virale systémique ; ▪ Antécédent d'infection invasive, de maladie démyélinisante, d'insuffisance cardiaque, ou d'accident vasculaire cérébral.
Schéma de l'étude	<p>Figure 1 : Schéma de l'étude</p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude PIONEER OLE. Elle est divisée en trois périodes principales : Période A (0-12 semaines), Période B (12-36 semaines) et l'Extension PIONEER OLE : EW (36-108 semaines). Les patients sont randomisés à l'inclusion (semaine 0) dans deux groupes : PBO (placebo) et EW (adalimumab 40 mg/semaine). À la semaine 12, une analyse statistique est effectuée. Les patients du groupe EW sont répartis en deux sous-groupes : EOW (adalimumab 40 mg/2 semaines) et PBO. À la semaine 36, une seconde analyse statistique est réalisée. Les patients du groupe EW (y compris ceux du sous-groupe EOW) sont répartis en trois sous-groupes : EW/EW/EW, EW/EOW/EW, et PBO/EW/EW. Les patients du groupe PBO sont répartis en deux sous-groupes : PBO/PBO/EW et PBO/EW/EW. Une dernière analyse statistique est effectuée à la semaine 108.</p>

	<p>* EW (Every Week) : 160 mg d'adalimumab à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg/semaine à partir de S4, correspondant à la posologie de l'AMM d'HUMIRA (adalimumab) dans le traitement de l'HS chez les adultes</p> <p>EW/EOW/EO : ensemble des patients ayant reçu adalimumab à la posologie de 40 mg toutes les semaines au cours de la période A des études PIONEER I et PIONEER II et lors de la phase d'extension OLE, ainsi qu'adalimumab à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines (posologie réduite) au cours de la période B des études PIONEER I et PIONEER II ; EOW (Every Other Week)</p> <p>PRR (Partial Responders and Responders) : patients issus de la population traitée selon un schéma EW et répondeurs au HiSCR à S12 ou répondeurs partiels au HiSCR définis par les patients ayant une réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) observée à la fin de la période A des études PIONEER I et PIONEER II (S12) par rapport à l'inclusion.</p> <p>ada : adalimumab ; PBO : placebo</p> <p>La visite d'inclusion dans l'étude d'extension PIONEER OLE, à laquelle a été administrée la première dose d'adalimumab, a été, sauf exception, réalisée le même jour que la visite finale des études PIONEER I et PIONEER II antérieures.</p> <p>La durée de la phase d'extension était d'au moins 60 semaines (au moins jusqu'à S96).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Lors de la phase d'extension, les patients ont tous reçu l'adalimumab à la posologie de 40 mg par semaine, en injection sous-cutanée, conformément à la posologie recommandée dans le RCP.</p> <p>La posologie pouvait être diminuée à 40 mg toutes les deux semaines après 24 semaines de traitement.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Principaux traitements concomitants autorisés dès l'inclusion et tout au long de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiseptiques pour traiter les lésions d'HS actives (gluconate de chlorhexidine, triclosan, peroxyde de benzoyle ou solution diluée d'hypochlorite de sodium dans le bain) ; ▪ Antibiothérapie orale (minocycline ou doxycycline jusqu'à 100 mg/deux fois par jour <i>per os</i> ou tout autre antibiotique oral autorisé par le médecin investigateur) mise en place dans le cadre de PIONEER II ; ▪ Antalgiques en cas de lésion douloureuse (paracétamol, ibuprofène, ou tramadol si douleur liée à l'HS non soulagée par le paracétamol ou l'ibuprofène) ; ▪ Interventions chirurgicales suivantes en cas de lésion douloureuse non soulagée par antalgiques : injection intra-lésionnelle d'acétonide triamcinolone et incision et drainage. <p>Traitements non-autorisés au cours de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Photothérapie ; ▪ Traitements biologiques ayant un impact thérapeutique potentiel sur l'HS dont l'anakinra, l'abatacept, le natalizumab, l'ustekinumab, l'étanercept, l'infliximab, le rituximab, le tocilizumab, l'efalizumab, le golimumab, le certolizumab et le belimumab ; ▪ Traitements systémiques non biologiques dont le méthotrexate, la ciclosporine, les rétinoïdes et l'acide fumarique ; ▪ Vaccins vivants ; ▪ Corticostéroïdes oraux ou injectables ; ▪ Traitements topiques pour l'HS dont : antibiotiques topiques, interventions chirurgicales autres ou au laser.
<p>Principaux critères d'évaluation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients répondeurs au Hi-SCR, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion au cours du temps ; ▪ Pourcentage de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) parmi les patients avec un stade Hurley II à l'inclusion au cours du temps ; ▪ Pourcentage de patients répondeurs au score de douleur cutanée NRS-30 parmi les sujets avec un score NRS¹¹ ≥ 3 à l'inclusion au cours du temps ; ▪ Variation du score Sartorius modifié au cours du temps ;

¹¹ **Score NRS (Numérical Rating Scale)** : échelle variant de 0 à 10 évaluant la douleur cutanée, un score élevé indiquant la douleur la plus importante.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualité de vie : score DLQI¹⁰.
Taille de l'échantillon	Aucun calcul d'effectif n'était prévu au protocole. En se basant sur les effectifs des études PIONEER I et PIONEER II, approximativement 600 patients issus de ces études et répondant aux critères d'inclusion étaient éligibles à intégrer l'étude d'extension PIONEER OLE.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse des critères de jugement d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie a été réalisée selon une statistique descriptive. Seuls seront décrits ci-dessous les résultats d'efficacité inhérents à la population des patients répondeurs ou répondeurs partiels au Hi-SCR (PRR) ayant reçu l'adalimumab 40 mg toutes les semaines pendant les études initiales et pendant la phase d'extension (EW/EW/EW) Les résultats de tolérance seront présentés dans la population EW/EW/EW et la population totale au chapitre Tolérance de l'avis.

Résultats :

Effectifs

Au total, 508 patients ont été inclus dans l'étude. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude PIONEER OLE était de 42,0 % dans la population EW/EW/EW et de 46,3 % dans la population totale.

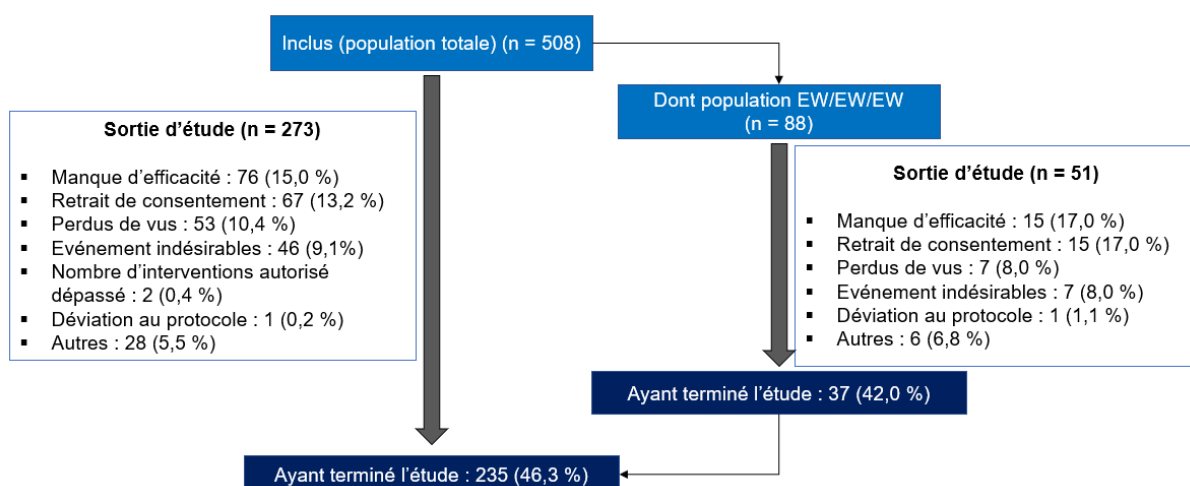
Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude PIONEER OLE a été de 58,0 % dans la population EW/EW/EW et de 53,7 % dans la population totale. Les motifs principaux de ces arrêts prématurés ont été le manque d'efficacité et le retrait de consentement du patient (voir Figure 2).

Les effectifs dans les autres groupes de traitement figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effectifs des différents groupes de l'étude PIONEER OLE

Groupes de traitement	Effectifs
Population EW/EW/EW	88
Population EW/EOW/EW	90
Population EW/PBO/EW	92
Population PBO/EW/EW	115
Population PBO/PBO/EW	123
Population PRR (post-hoc)	63
Population totale	508

Figure 2 : Effectifs des patients dans l'étude PIONEER OLE



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 2)

Les patients inclus dans l'étude PIONEER OLE étaient majoritairement des femmes (64,6 %). Les patients étaient âgés de 36,8 ans en moyenne, avaient un poids moyen de 94,7 kg et un IMC moyen de 32,6. Le diagnostic d'HS avait été posé depuis 9,6 ans en moyenne.

Les patients avaient un score de Sartorius modifié moyen de 131,6 et avaient un stade de Hurley de II (52,4 %) ou III (47,6 %).

Les caractéristiques des patients dans le groupe EW/EW/EW étaient similaires, hormis pour le score de Sartorius et le pourcentage d'abcès et nodules inflammatoires, plus élevés dans ce groupe que dans la population totale (voir Tableau 2).

Tous les patients de l'étude avaient des traitements concomitants, avec notamment le lavage antiseptique inclus dans le protocole.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PIONEER OLE

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients	Population EW/EW/EW (n = 88)	Population totale (n = 508)
Sexe, n (%)		
<i>Féminin</i>	56 (63,6)	328 (64,6)
<i>Masculin</i>	32 (36,4)	180 (35,4)
Age moyen, années (ET)	35,5 (10,27)	36,8 (11,35)
< 40 ans, n (%)	59 (67,0)	320 (63,0)
40-64 ans, n (%)	29 (33,0)	182 (35,8)
≥ 65 ans	0	6 (1,2)
Poids moyen, kg (ET)	92,4 (21,92)	94,7 (24,67)
IMC moyen, kg/m ² (ET)	32,2 (7,21)	32,6 (7,83)
Dont ≥ 30 kg/m ² , n (%)	51 (58,0)	299 (59,2)
Tabagisme, n (%)	52 (59,1)	309 (60,9)
Consommation d'alcool, n (%)	49 (55,7)	288 (56,7)
Stade de Hurley, n (%)		
<i>Stade II</i>	42 (47,7)	266 (52,4)
<i>Stade III</i>	46 (52,3)	242 (47,6)
Antécédents familiaux d'HS, n (%)	27 (30,7)	117 (23,1)
Durée de l'HS médiane, années (min ; max)	10,34 (1,0 ; 40,4)	9,63 (1,0 ; 43,5)
Hs-CRP ¹² médiane, mg/L (min ; max)	6,50 (0,2 ; 189,0)	8,40 (0,2 ; 246,0)
Nombre de lésions moyen (ET)		
<i>Abcès et nodules inflammatoires</i>	12,2 (43,4)	7,4 (19,9)
<i>Abcès</i>	2,2 (2,70)	2,4 (3,30)
<i>Fistules drainantes</i>	3,6 (4,21)	3,8 (4,76)
<i>Nodules inflammatoires</i>	10,4 (9,87)	10,0 (10,72)
Score de Sartorius modifié moyen (ET)	140,6 (160,31)	131,6 (103,54)
Douleur quotidienne (NRS) ¹³ moyenne (ET)	4,7 (2,65)	4,7 (2,61)

► Critères de jugement à visée exploratoire

Les critères de jugement ayant été analysés uniquement avec une statistique descriptive, les résultats ci-dessous sont présentés à titre indicatif (Tableau 3).

¹² high-sensitivity C-Reactive Protein

¹³ Numeric Rating Scale

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement (exploratoires) – Analyse LOCF

	Semaine 36	Semaine 60	Semaine 96
Pourcentage de patients répondeurs au HiSCR sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion au cours du temps (%)	62,5 (55/88)	62,5 (55/88)	56,8 (50/88)
Pourcentage de patients avec 0, 1 ou 2 lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) parmi les patients avec un stade Hurley II à l'inclusion au cours du temps (%)	48,9 (43/88)	43,2 (38/88)	44,3 (39/88)
Pourcentage de patients répondeurs au score de douleur cutanée NRS-30 parmi les sujets avec un score NRS ≥ 3 à l'inclusion au cours du temps (%)	58,7 (37/63)	52,4 (33/63)	49,2 (31/63)
Variation du score Sartorius modifié au cours du temps	-42,2 (93,51)	-52,9 (131,96)	-79,3 (140,44)

8.2.2 Etude SHARPS

	Etude SHARPS Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02808975
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité d'adalimumab par rapport au placebo chez les patients adultes atteints d'HS modérée à sévère, candidats à la chirurgie.
Type de l'étude	Etude de phase IV, versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique. La randomisation a été stratifiée sur le stade Hurley à l'inclusion (II versus III) et selon l'emplacement anatomique de la zone chirurgicale prévue.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 18 juillet 2016 Etude terminée (dernier patient ayant terminé l'étude) : 16 mai 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16 octobre 2019 Etude réalisée dans 45 sites dans différents pays (Allemagne, Canada, Danemark, Espagne, États-Unis, France (2 centres, 4 patients), Grèce, Italie, Mexique, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni et Russie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultes âgés de 18 à 65 ans ; ▪ Diagnostic d'HS ≥ 1 an avant l'inclusion ; ▪ Lésions inflammatoires typiques de l'HS présentes à au moins 3 zones anatomiques différentes, dont : <ul style="list-style-type: none"> – Région axillaire ou inguinale unilatérale nécessitant une intervention chirurgicale par excision (définie comme étant une « zone chirurgicale ») – ≥ 1 autre zone au stade II ou III de Hurley ; ▪ Zone chirurgicale ≥ 1 lésion active, 1 lésion axillaire ou 1 lésion inguinale ; lésion suffisamment importante pour nécessiter un traitement de seconde intention ; ▪ Nombre d'abcès et de nodules inflammatoires ≥ 3 au niveau des zones non chirurgicales à la randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre de fistules drainantes à l'inclusion > 20 ; ▪ Patient nécessitant une prise en charge chirurgicale avant la semaine 13 ; ▪ Patient nécessitant une des procédures suivantes : chirurgie d'excision avec fermeture primaire, réduction partielle de l'excision par suture chirurgicale, techniques de reconstruction ; ▪ Patient ayant une pathologie cutanée active ou toute autre maladie pouvant nuire à l'évaluation.

Figure 3 : Schéma de l'étude SHARPS

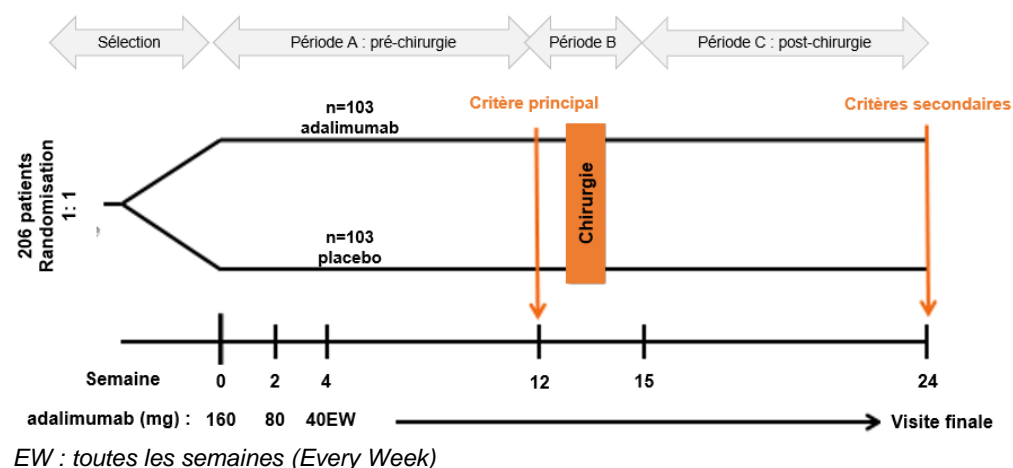


Schéma de l'étude

Différentes périodes sont à distinguer :

- **Période A** : les patients ont reçu un traitement par adalimumab ou placebo en pré-chirurgie pendant une durée de 12 semaines (S0 à S12)
- **Période B** : les patients ont subi une opération chirurgicale à la semaine 13 ou 14 et ont continué à recevoir un traitement par adalimumab ou placebo au cours de la période
- **Période C** : les patients ont poursuivi leur traitement par adalimumab, ou par placebo en post-chirurgie pendant 10 semaines (S15 à S24).

Traitements étudiés

Un total de 206 patients a été randomisé selon un ratio 1 : 1 :

- **Groupe adalimumab** : adalimumab administré une fois par semaine par voie sous-cutanée à la posologie de :
 - 160 mg en 4 prises à S0,
 - 80 mg en 2 prises à S2 puis
 - 40 mg en une prise unique toutes les semaines suivantes (entre S4 et S24), correspondant à la posologie de l'AMM.
- **Groupe placebo** : afin de préserver le double aveugle, l'ensemble des patients a reçu un traitement (principe actif et/ou placebo) selon le même rythme d'administration au cours des différentes périodes de l'étude.

Traitements concomitants :

Les principaux traitements concomitants autorisés dès l'inclusion et tout à long de l'étude étaient les suivants :

- Antiseptiques pour traiter les lésions d'HS actives (gluconate de chlorhexidine, triclosan, peroxyde de benzoyle ou solution diluée d'hypochlorite de sodium dans le bain) ;
- Antibiotiques oraux à condition que le schéma posologique (dose et fréquence) soit stable depuis au moins 4 semaines consécutives (28 jours) avant l'inclusion ;
- Clindamycine systémique et/ou rifampicine pendant la période péri-opératoire et pour au maximum 5 jours.

Interventions chirurgicales suivantes en cas de lésion douloureuse non soulagée par antalgiques : injection intra-lésionnelle d'acétonide triamcinolone et incision et drainage (sauf pendant la période péri-opératoire).

Critère de jugement principal

Pourcentage de répondeurs au HiSCR à 12 semaines, évalué dans la population en intention de traiter (ITT)

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

1. Pourcentage de patients répondeurs au HiSCR-es¹⁴ à S12
2. Pourcentage de patients répondeurs au HiSCR-es à S24
3. Variation de la superficie de la zone chirurgicale entre l'inclusion et S12
4. Pourcentage de patients nécessitant une intervention chirurgicale moins étendue que celle planifiée à l'inclusion ou ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale à S12

¹⁴ Hi-SCR excluant la zone chirurgicale (définie comme la région axillaire ou inguinale unilatérale nécessitant une intervention chirurgicale par excision)

	<p>Critères de jugement exploratoires</p> <p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du marqueur de l'inflammation hs-CRP (<i>high-sensitivity C-Reactive Protein</i>) par rapport à l'inclusion - Pourcentage de patients ayant une augmentation d'au moins 25 % du nombre de lésions inflammatoires (avec une augmentation d'au moins 2) sur des zones non chirurgicales, par rapport à l'inclusion et à chacune des visites, au cours de l'étude <p>Qualité de vie : variation par rapport à l'inclusion des scores</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLQI¹⁰ - HS-PGA-SP¹⁵ - HSIA¹⁶ - HSSA¹⁷
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le recrutement de 200 patients a été estimé nécessaire pour mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal (pourcentage de patients répondeurs au HiSCR) entre le groupe adalimumab et le groupe placebo d'environ 20 %, avec une puissance statistique de 80 % et un risque d'erreur α de 5 %.</p> <p>Cette différence de 20 % entre les deux groupes repose sur l'hypothèse d'une similarité du taux de répondeurs au Hi-SCR à celui observé lors de l'analyse groupée des études PIONEER I et PIONEER II (50,6 % dans le groupe adalimumab et de 26,8 % dans le groupe placebo).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population en ITT à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction des facteurs de stratification prévus à la randomisation (stade Hurley à l'inclusion et emplacement anatomique de la zone chirurgicale prévue), avec un α de 5 %.</p> <p>Les données manquantes ont été gérées par les méthodes suivantes : NRI (<i>Non-Responder Imputation</i>) et LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été effectuées dans la population PP, excluant les sujets inclus avec écarts majeurs au protocole.</p> <p>Afin d'évaluer l'impact des déviations majeures au protocole sur les critères de jugement principaux d'efficacité, une analyse de sensibilité supplémentaire (<i>post-hoc</i>) a été réalisée en excluant les patients ayant un nombre d'abcès et de nodules inflammatoires ≥ 3 au niveau des zones non chirurgicales à la randomisation (ITT modifiée).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u></p> <p>Plusieurs critères de jugement secondaires d'efficacité ont été testés selon la séquence hiérarchique suivante :</p> <div data-bbox="571 1368 1326 1711" style="border: 1px solid gray; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Proportion de patients répondeurs au score HiSCR à S12, excluant la zone chirurgicale</p> <p style="text-align: center;">Proportion de patients répondeurs au score HiSCR à S24, excluant la zone chirurgicale</p> <p style="text-align: center;">Variation de la superficie de la zone chirurgicale entre l'inclusion et S12</p> <p style="text-align: center;">Proportion de patients nécessitant une intervention chirurgicale moins étendue que celle planifiée à l'inclusion ou ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale à S12</p> </div> <p>Les critères de jugement secondaires d'efficacité et de qualité de vie ont été analysés en ITT, soit par un test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables nominales, soit par l'analyse de la covariance pour les variables continues.</p>

¹⁵ *HS Physicians's Global Assessment Skin Pain*, échelle variant de 0 à 10 conçue pour évaluer la douleur cutanée ressentie quotidiennement par les patients atteints d'HS, un score élevé indiquant la douleur la plus importante

¹⁶ Hidradenitis Suppurativa Impact Assessment, échelle évaluant l'impact de l'HS sur le patient dont le score total varie de 0 à 10, un score élevé indiquant un impact extrême.

¹⁷ Hidradenitis Suppurativa Symptom Assessment, échelle variant de 0 à 10 évaluant les symptômes associés à l'HS, un score élevé indiquant une expérience symptomatique extrême.

Les données de tolérance ont été résumées de façon descriptive (population de tolérance).

Population d'analyse

Population ITT : ensemble des patients randomisés dans l'étude SHARPS. Il s'agit de la population d'analyse principale pour l'ensemble des critères d'efficacité et de qualité de vie.

Population ITT modifiée : ensemble des patients inclus dans la population ITT excepté ceux qui ne respectaient pas le critère d'inclusion nombre d'abcès et de nodules inflammatoires ≥ 3 au niveau des zones non chirurgicales à la randomisation (soit 21 patients).

Population PP : ensemble des patients inclus dans la population ITT excepté ceux ayant eu des déviations majeures au protocole. Les patients répondant à l'un des critères suivants ont été exclus de la population PP :

- patients ayant reçu moins de 75 % des doses de traitement prévues dans l'étude au cours de la période A
- patients sans donnée d'HiSCR disponible entre l'inclusion et S12
- patients ayant un nombre de lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoires) à l'inclusion inférieur à 3
- patients ayant un nombre de fistules de drainage à l'inclusion supérieur à 20
- Et sujet ayant reçu un traitement médicamenteux interdit pouvant affecter l'évaluation du critère de jugement principal à S12.

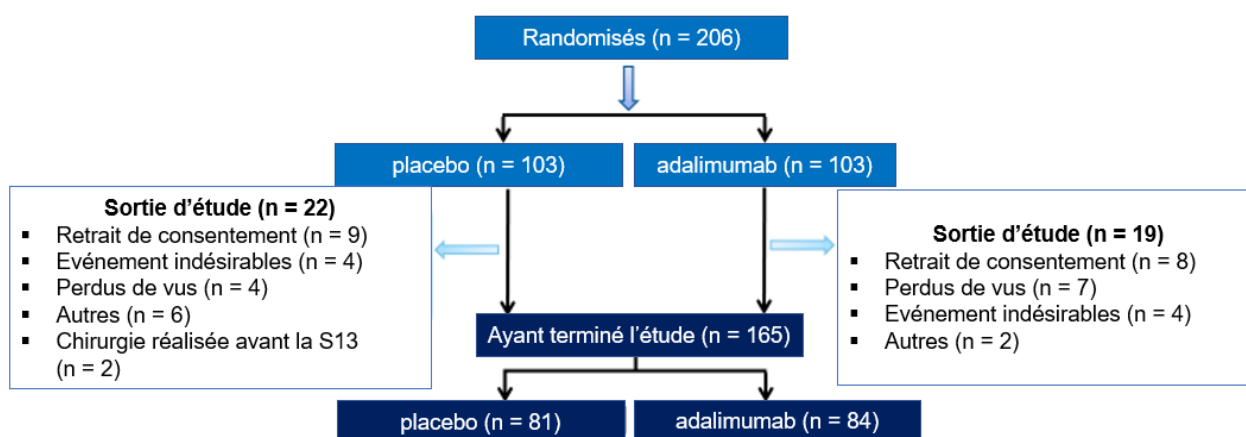
Population de tolérance : ensemble des patients randomisés dans l'étude SHARPS ayant reçu au moins une dose de traitement (traitement actif par adalimumab ou placebo)

Résultats :

Effectifs

Au total, 206 patients ont été randomisés dans l'étude (103 patients dans chaque groupe). Parmi ces patients, 165 (80 %) ont terminé l'étude, dont 81 patients (79 %) dans le groupe placebo et 84 patients (82 %) dans le groupe adalimumab, et 41 patients (19,9 %) ont arrêté l'étude prématurément. Le motif principal d'arrêt prématuré de l'étude a été le retrait de consentement des patients et les perdus de vue (voir Figure 4).

Figure 4 : Effectifs des patients de l'étude SHARPS



Les effectifs des différentes populations d'analyse figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Effectifs des populations d'analyse – Etude SHARPS

Populations d'analyse	Adalimumab	Placebo	Total
Population ITT	103	103	206
Population ITT modifiée	95	90	185
Population de tolérance	103	103	206

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 5)

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 37,6 ans (11,27) avec une répartition équilibrée entre les sexes (51,5 % de femmes). Le poids moyen des patients était de 95,7 kg (23,18) et la majorité avaient un IMC > 30 kg/m² (55,9 %).

Par ailleurs, 68,1 % étaient fumeurs et 52,3 % consommaient de l'alcool.

Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires était de 8,2 (7,53).

Les patients étaient atteints d'HS depuis près de 11 ans et 23,8 % avaient des antécédents familiaux d'HS. Environ 52 % des patients avaient une HS de stade II de Hurley, 48 % des patients une HS de stade III de Hurley et 63 % des patients avaient subi une chirurgie antérieure liée à l'HS.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SHARPS

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients	Placebo (n = 103)	Adalimumab (n = 103)	Total (n = 206)
Sexe féminin, n (%)	55 (53,4)	51 (49,5)	106 (51,5)
Age moyen, années (ET)	36,8 (10,81)	38,5 (11,7)	37,6 (11,27)
Poids moyen, kg (ET)	93,1 (22,77)	98,3 (23,41)	95,7 (23,18)
IMC entre 30 et 40 kg/m ² , n (%)	38 (37,6)	51 (49,5)	89 (43,6)
IMC ≥ 40 kg/m ² , n (%)	14 (13,9)	11 (10,7)	25 (12,3)
Stade II de Hurley, n (%)	54 (52,4)	53 (51,5)	107 (51,9)
Stade III de Hurley, n (%)	49 (47,6)	50 (48,5)	99 (48,1)
Antécédents familiaux d'HS, n (%)	21 (20,4)	28 (27,2)	49 (23,8)
Durée de l'HS, années (ET)	10,0 (8,98)	11,7 (10,48)	10,9 (9,77)
Chirurgie antérieure, n (%)	67 (65,0)	63 (61,2)	130 (63,1)
Zone chirurgicale prévue (axillaire), n (%)	61 (59,2)	60 (58,3)	121 (58,7)
Tabagisme, n (%)	70 (68,6)	69 (67,6)	139 (68,1)
Consommation d'alcool, n (%)	52 (53,1)	51 (51,5)	103 (52,3)
Nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires moyen (ET)	11,3 (12,58)	10,3 (7,45)	10,8 (10,33)
Nombre d'abcès moyen (ET)	2,8 (6,11)	2,4 (3,72)	2,6 (5,05)
Nombre de nodules inflammatoires moyen (ET)	8,5 (9,12)	7,9 (5,53)	8,2 (7,53)
Nombre de fistules drainantes moyen (ET)	4,0 (5,35)	3,6 (3,97)	3,8 (4,70)
Hs-CRP, mg/L (ET)	15,7 (19,54)	11,7 (18,75)	13,8 (19,22)
Score HS-PGA-SP moyen (ET)	4,8 (2,91)	5,0 (2,91)	4,9 (2,90)
Score DLQI total moyen (ET)	12,9 (7,08)	13,6 (7,28)	13,2 (7,18)
Score HSSA total moyen (ET)	5,93 (2,508)	5,96 (2,416)	5,94 (2,456)
Score HSIA total moyen (ET)	5,05 (2,322)	4,81 (2,478)	4,93 (2,399)

► Critères de jugement principal : Réponse au Hi-SCR à S12 (population ITT)

Le pourcentage de répondeurs au Hi-SCR à la semaine 12 a été plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo : 47,6 % versus 34 % (IC_{95%} = [0,0 ; 26,9], p = 0,049).

L'analyse de sensibilité, réalisée dans la population ITTm, a montré des résultats similaires.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation, population ITT)

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon la séquence hiérarchique suivante :

1. Pourcentage de patients répondeurs au Hi-SCR-es (excluant la zone chirurgicale) à S12
2. Pourcentage de patients répondeurs au Hi-SCR-es à S24

3. Variation de la superficie de la zone chirurgicale entre l'inclusion et S12
4. Pourcentage de patients nécessitant une intervention chirurgicale moins étendue que celle planifiée à l'inclusion ou ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale à S12.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le pourcentage de répondeurs au HiSCR-es à la semaine 12, 1^{er} critère testé : 47,6 % dans le groupe adalimumab versus 35,0 % dans le groupe placebo (IC_{95%} = [-0,9 ; 26,1] p = 0,067 (NS)).

En l'absence de différence significative sur le 1^{er} critère de jugement de la séquence hiérarchique, l'analyse des autres critères de jugement n'a pu être poursuivie.

Les résultats sur le pourcentage de patients nécessitant une intervention chirurgicale moins étendue que celle planifiée à l'inclusion ou ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale à S12, critère cliniquement pertinent, doivent être considérés comme exploratoires : 46,3 % dans le groupe adalimumab et 43,7 % dans le groupe placebo (population ITT).

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée en tant que critère de jugement secondaire, non hiérarchisé, à l'aide du questionnaire DLQI dans l'étude PIONEER OLE, et des questionnaires DLQI¹⁰, HS PGA-SP¹⁵, HSIA¹⁶ et HSSA¹⁷, pour l'étude SHARPS. Etant donné la nature exploratoire de ces critères, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 Etude PIONEER OLE

► Exposition au traitement

La durée moyenne d'exposition à l'adalimumab a été de 806,4 jours pour les 88 patients de la population EW/EW/EW et de 761,6 jours pour les 508 patients de la population totale.

► Principaux résultats

Les principaux résultats de tolérance sont présentés dans le Tableau 6.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 86,4 % dans la population totale et de 86,4 % dans la population EW/EW/EW.

Dans la population totale et dans la population EW/EW/EW, les EI les plus fréquents ont été : aggravation de l'HS (30,3 % et 23,9 % respectivement), des céphalées (15,7 % et 19,3 %), une infection des voies aériennes supérieures (16,5 et 19,3 %), une rhinopharyngite (18,1 % et 18,2 %), une grippe (7,9 % et 14,8 %) et une arthralgie (7,5 % et 13,6 %).

Les EI ont été liés au traitement chez 50,2 % des patients dans la population totale et chez 51,1 % des patients dans la population EW/EW/EW.

Dans la population totale, les EI les plus fréquents possiblement liés au traitement ont été une aggravation de l'HS (8,9 %), une rhinopharyngite (7,5 %), une infection des voies aériennes supérieures (6,7 %) et une grippe (3,0 %).

Dans le groupe EW/EW/EW, les EI les plus fréquents possiblement liés au traitement ont été une aggravation de l'HS (3,4 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 19,5 % dans la population totale et de 13,6 % dans la population EW/EW/EW.

Les EI graves ont été liés au traitement chez 3,9 % de la population totale et chez 1,1 % de la population EW/EW/EW. Il s'agissait d'une aggravation de l'HS, d'une pneumonie, d'un diabète de type 2, d'un carcinome du sein invasif, d'un carcinome du pancréas, d'un lymphome, d'un cystadénome papillaire, d'un psoriasis pustuleux et d'une gangrène.

Trois décès sont survenus au cours de l'étude, toutefois aucun n'a été imputé au traitement.

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables dans l'étude PIONEER OLE

Résumé des EI	Population totale (n= 508)		Population EW/EW/EW (n= 88)	
	n (%)	n _E (n _E /100PYS)	n (%)	n _E (n _E /100PYS)
EI	439 (86,4)	3 503 (331,3)	76 (86,4)	705 (363,2)
<i>EI reliés au traitement</i>	255 (50,2)	969 (91,6)	45 (51,1)	192 (98,9)
EIG	99 (19,5)	147 (13,9)	12 (13,6)	14 (7,2)
<i>EI reliés au traitement</i>	20 (3,9)	22 (2,1)	1 (1,1)	1 (0,5)
Infection	328 (64,6)	973 (92,0)	63 (71,6)	204 (105,1)
<i>Infection grave</i>	23 (4,5)	25 (2,4)	3 (3,4)	3 (1,5)
EI conduisant à un arrêt du traitement	74 (14,6)	87 (8,2)	13 (14,8)	15 (7,7)
EI conduisant à un décès	3 (0,6)	5 (0,5)	0	0
Décès	3 (0,6)	3 (0,3)	0	0

► **Événements indésirables particuliers**

Infections

Les infections ont été rapportées chez 64,6 % des patients de la population totale ; les plus fréquentes ayant été : rhinopharyngite (18,1 %) et infection des voies respiratoires supérieures (16,5 %).

Parmi ces infections, moins de la moitié ont été considérées comme reliées au traitement par adalimumab.

Des infections graves ont été rapportées chez 4,5 % des patients ; les principales étant : pneumonie (3 patients), appendicite, cellulite, kyste pilonidal, infection postopératoire des plaies, sepsis et choc septique (2 patients chacune).

Les infections suivantes ont également été rapportées : tuberculose (13 patients, dont 5 cas potentiellement reliés au traitement par adalimumab), diverticulite (3 patients), candidose (5 patients, dont 2 cas potentiellement reliés au traitement). Aucune autre infection opportuniste n'a été rapportée au cours de l'étude.

Dans la population EW/EW/EW, les infections ont été rapportées chez 71,6 % des patients, les principales ayant été : infection des voies respiratoires supérieures (19,3 %), rhinopharyngite (18,2 %), grippe (14,8 %) et infection urinaire (10,2 %).

Des infections graves ont été rapportées chez 3,4 % des patients : cellulite (1 patient) et pneumonie (1 patient).

Autres EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier suivants ont également été rapportés dans la population totale : lymphome (1 patient), cancer cutané de type non-mélanome (5 patients) et développement de cancer autre que lymphome, lymphome hépatosplénique à cellule T, leucémie, cancer cutané de type non-mélanome ou mélanome (5 patients).

8.4.1.2 Etude SHARPS

► **Exposition au traitement**

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 159,2 jours pour les 103 patients du groupe adalimumab et de 156,2 jours pour les 103 patients du groupe placebo.

► **Principaux résultats**

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 7.

Des EI ont été rapportés chez 71,8 % des patients du groupe adalimumab et chez 67 % des patients du groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été une rhinopharyngite (18,4 % dans les deux groupes adalimumab et placebo), une aggravation de l'HS (13,6 % dans le groupe adalimumab et 14,6 % dans le groupe placebo), une céphalée (12,6 % dans le groupe adalimumab et 13,6 % dans le groupe placebo) et une douleur liée à la procédure (13,6 % et 7,8 %).

La plupart des EI ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas été considérés comme imputables au traitement.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave a été de 6,8 % dans le groupe adalimumab et de 2,9 % dans le groupe placebo.

Un cas d'EI grave (une infection par blastocystis d'intensité modérée) a été considéré comme possiblement lié au traitement dans le groupe adalimumab.

Deux décès sont survenus dans le groupe adalimumab mais ils n'ont pas été imputés au traitement.

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables – Etude SHARPS

Résumé des EI, n _E (n _E /100PYS)	Adalimumab (n = 103)	Placebo (n = 103)
EI	338 (752,8)	311 (705,2)
<i>EI reliés au traitement</i>	97 (216,0)	72 (163,3)
EIG	7 (15,6)	4 (9,1)
<i>EI reliés au traitement</i>	1 (2,2)	0
Infection	62 (102,1)	62 (140,6)
<i>Infection grave</i>	2 (3,3)	1 (2,3)
EI conduisant à un arrêt de l'étude	4 (6,6)	7 (15,9)
EI conduisant à un décès	1 (2,2)	0
Décès	2 (4,5)	0

► Événements indésirables particuliers

Cancers :

Il a été rapporté un cas de cancer du testicule chez un patient traité par adalimumab mais qui n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Aucun cas n'a été rapporté de lymphome, cancer hépatosplénique à cellules T, cancer cutané non-mélanome, mélanome ou leucémie.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de HUMIRA (adalimumab) (version 14.3 du 31 décembre 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Infections graves • Tuberculose • Développement de cancers • Troubles de la démyélinisation (incluant : sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré et névrite optique) • Maladie à Bacille de Calmette et Guérin (BCG) après vaccination par le BCG chez des nourrissons ayant été exposés à HUMIRA (adalimumab) in utero
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Leuco-encéphalopathie multifocale progressive • Syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible • Adénocarcinome du côlon chez des patients atteints de colite ulcéreuse
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • Patients immunodéprimés • Sécurité à long terme dans le traitement des enfants âgés de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn • Traitement épisodique du psoriasis, de la colite ulcéreuse et de l'arthrite idiopathique juvénile • Innocuité à long terme dans le traitement des enfants atteints d'uvéite

8.4.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance issues du dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019 n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance et le profil de tolérance de l'adalimumab dans l'HS est similaire à celui établi dans les autres indications approuvées de l'adalimumab.

L'incidence d'événements indésirables graves comme les infections ou les cancers a été basse et similaire à celle observée dans le groupe placebo.

8.4.4 Données issues du RCP

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par HUMIRA (adalimumab) de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu d'HUMIRA (adalimumab) dans les autres indications.

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

08.5 Résumé & discussion

La réévaluation du SMR et de l'ASMR de la spécialité HUMIRA (adalimumab) dans l'hydrosadénite suppurée (HS), chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS, repose sur 2 nouvelles études, une étude d'extension ouverte des études de phase III (PIONEER I et PIONEER II) précédemment évaluées par Commission et une nouvelle étude de phase IV (étude SHARPS) versus placebo.

► Efficacité (dont qualité de vie)

- Etude PIONEER OLE

L'étude PIONEER OLE est une étude d'extension des études PIONEER I et PIONEER II, ouverte et non comparative. Les résultats suggèrent le maintien de l'efficacité jusqu'à la semaine 96 en termes de pourcentage de répondeurs au Hi-SCR sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion au cours du temps. Toutefois, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires en l'absence de comparaison au placebo, d'autant plus que les différences observées versus placebo étaient modestes lors des études initiales.

- Etude SHARPS

L'étude SHARPS est une étude de phase IV versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints d'HS modérée à sévère, candidats à la chirurgie. Les patients traités par adalimumab ont reçu une dose de 160 mg en 4 prises à S0, de 80 mg en 2 prises à S2 puis 40 mg en une prise unique toutes les semaines suivantes. Ils pouvaient poursuivre leur traitement antibiotique s'il était à dose stable depuis 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude. Les critères de jugement ont été analysés en prenant en compte la multiplicité des tests. Le critère de jugement principal de cette étude était la réponse au Hi-SCR à la semaine 12. Celui-ci a été plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo : 47,6 % versus 34 % ($p = 0,049$).

Concernant les critères de jugement secondaires testés selon une séquence hiérarchique, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le pourcentage de répondeurs au Hi-SCR à la semaine 12, 1^{er} critère de jugement secondaire testé : 47,6 % dans le groupe adalimumab versus 35,0 % dans le groupe placebo (NS). En l'absence de différence significative sur le 1^{er} critère de

jugement secondaire de la séquence hiérarchique, l'analyse des autres critères de jugement n'a pu être poursuivie.

La qualité de vie des patients a été analysée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire à l'aide du questionnaire DLQI dans l'étude PIONEER OLE, et des questionnaires DLQI¹⁰, HS PGA-SP¹⁵, HSIA¹⁶ et HSSA¹⁷, pour l'étude SHARPS. Etant donné leur nature exploratoire, il ne peut être tenu compte des résultats sur ces critères.

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'adalimumab au cours des études PIONEER OLE et SHARPS a été comparable à celui déjà connu de l'adalimumab dans les autres indications. Les résultats à long terme de l'étude PIONEER OLE (jusqu'à 108 semaines d'exposition) n'ont pas mis en évidence d'élément nouveau de tolérance.

► Discussion

L'étude SHARPS a évalué l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab par rapport au placebo chez des patients ayant une hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère, candidats à la chirurgie. En cas d'échec des traitements systémiques conventionnels, notamment de l'antibiothérapie, il n'existe pas d'autre alternative médicamenteuse, ce qui rend acceptable l'utilisation du placebo comme comparateur.

Dans l'étude SHARPS, la supériorité de l'adalimumab a été démontrée comparativement au placebo en termes de pourcentage de répondeurs au Hi-SCR à la semaine 12 mais la différence observée versus placebo a été de faible amplitude (de l'ordre de 13 %) et peu cliniquement pertinente. Ce score a été développé par le laboratoire spécifiquement dans le cadre du développement d'HUMIRA (adalimumab) dans l'HS. Il prend en compte le nombre de lésions inflammatoires (abcès + nodules inflammatoire) mais ne tient compte ni de la fréquence, ni de la sévérité des poussées, qui auraient été plus cliniquement pertinentes pour apprécier l'efficacité de l'adalimumab dans l'HS. Il convient de noter que, bien que ce score ait été reconnu par l'EMA, la FDA et les sociétés savantes, il n'y a pas de consensus actuellement sur les critères de jugement devant être utilisés dans les études cliniques évaluant les médicaments dans l'HS⁷. Un groupe d'expert international a entrepris d'établir une liste de critères de jugement d'efficacité et de tolérance pertinents [Hs-HS-specific COS (*Core Outcome Set*)]¹⁸.

Par ailleurs, les patients étant candidats à la chirurgie (celle-ci devait être réalisée après 13 ou 14 semaines de traitement par l'adalimumab), l'intérêt d'une telle étude aurait été d'étudier l'impact du traitement sur le maintien ou non de la nécessité de recourir à la chirurgie ou sur son étendue, qui sont des critères cliniquement pertinents, comme souligné par la Commission lors de son premier examen. Le protocole de l'étude SHARPS prévoyait effectivement d'évaluer la taille de la lésion à opérer, voire l'annulation de la chirurgie, cependant, ce critère étant positionné en dernier dans la séquence hiérarchique, il n'a pas été possible d'en faire l'analyse, ce qui est regrettable.

Il est également regrettable, qu'au vu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, les critères de qualité de vie n'aient été qu'exploratoires.

Les résultats de la phase d'extension des études PIONEER I et II apportent des résultats d'efficacité à plus long terme, jusqu'à 96 semaines de traitement continu par adalimumab. Ces résultats non comparatifs suggérant le maintien de l'efficacité jusqu'à ce terme ne sont pas robustes, d'autant plus que les différences observées versus placebo étaient modestes lors des études initiales. Ils apportent donc une réponse partielle aux interrogations précédentes de la Commission sur ce point.

Les données de tolérance de l'adalimumab dans l'HS, utilisé en traitement d'entretien à une posologie supérieure à celle utilisée dans les autres indications (40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines, au lieu de 20 ou 40 mg toutes les 2 semaines), et pour lesquelles on dispose d'un recul de 108 semaines, ont montré un profil de tolérance de l'adalimumab

¹⁸ Baba R, Bechara FG, Cohen AD et al. Towards global consensus on core outcomes for hidradenitis suppurativa research: an update from the HISTORIC consensus meetings I and II. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):715-721. doi: 10.1111/bjd.16093. Epub 2018 Feb 1.

comparable à celui connu dans les autres indications. La survenue d'infections graves et opportunistes et de tumeurs malignes sont des effets indésirables connus sous adalimumab et une attention particulière portée à ces événements indésirables particuliers reste nécessaire dans cette pathologie au risque infectieux et oncogène non négligeable.

Lors de l'examen initial, la Commission avait souligné qu'aucune donnée n'était disponible pour documenter l'efficacité de l'adalimumab selon le phénotype de l'HS et la présence de maladies associées (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, spondylarthrite notamment), formes pourtant physiopathologiquement différentes. Aucune donnée nouvelle n'a été fournie pour documenter ce point.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats et au regard du besoin médical identifié, il est attendu un impact supplémentaire très modeste de HUMIRA (adalimumab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la diminution du recours à la chirurgie d'exérèse ou sur son étendue et l'impact supplémentaire sur la qualité de vie ne sont à ce jour pas démontrés.

En conséquence, HUMIRA (adalimumab) apporte une réponse très partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Rectocolite hémorragique modérée à sévère		
M11-290	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'adalimumab à un placebo chez des enfants, 52 semaines	Février 2020
Rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les patients ayant terminé l'étude M11-290		
M10-870	Etude multicentrique ouverte évaluant la tolérance à long terme de l'administration répétée de l'adalimumab chez des enfants atteints de rectocolite hémorragique qui ont terminé l'étude M11-290	Mai 2025

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la SFD (2019)⁷, en l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement médico-chirurgical sont :

- faire disparaître ou atténuer les signes et les symptômes (douleur, abcès, suppuration),
- réduire la fréquence et la sévérité des poussées,
- améliorer la qualité de vie.

La prise en charge des patients, notamment ceux ayant une forme sévère, est pluridisciplinaire, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée médico-chirurgicale et paramédicale (psychologue, addictologue, diététicien) ou au moins dans le cadre d'un réseau spécialisé.

La stratégie de prise en charge de l'hidrosadénite suppurée est globale et repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. Elle doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de la sévérité de l'HS, de la fréquence des poussées, de la récurrence à une même localisation et de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Le traitement d'attaque des poussées infectieuses repose sur une antibiothérapie de courte durée par voie systémique, probabiliste (la microbiologie varie selon le stade lésionnel), par une association amoxicilline-acide clavulanique ou par pristinamycine, sauf en cas de fièvre où la recherche de germes responsables devra être effectuée sur un prélèvement microbiologique. L'antibiothérapie peut également être envisagée en prophylaxie secondaire (réévaluation à 24 semaines voire 12 semaines en cas d'aggravation ou de stagnation de la maladie) et en préopératoire.

Les traitements topiques antiseptiques et antibiotiques n'ont pas démontré leur efficacité dans les traitements de l'HS. Une toilette à l'eau et savon devra être faite en première intention au moment d'une poussée.

La chirurgie est considérée comme le seul traitement curatif. Il convient de distinguer la chirurgie d'urgence (incision-drainage) devant un nodule abcédé de la chirurgie programmée devant des nodules froids ou des tractus sinueux. La SFD recommande la chirurgie en cas de récurrence au niveau d'une même lésion.

Dans les formes modérées (stade II de Hurley), le traitement d'attaque lors d'une poussée comporte, en plus de l'antibiothérapie, une incision-drainage à visée antalgique. Un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole peut être ensuite instauré (réévaluation à 6 mois). En cas de récurrence à la même localisation, une exérèse limitée sera pratiquée. En cas d'échec de celle-ci, observé lors de la réévaluation après 3 à 6 mois, le traitement comportera une exérèse large des cordons et des tractus sinueux ou une marsupialisation, et le patient recevra un traitement de stade III de Hurley.

Dans les formes sévères (stade III de Hurley), la prise en charge fait intervenir une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Après le traitement d'attaque, d'après les dernières recommandations de la SFD, plusieurs options peuvent être envisagées :

- la chirurgie avec exérèse large ;
- et/ou un traitement prophylactique par antibiothérapie (cycline ou cotrimoxazole) avec réévaluation à 6 mois ;
- et/ou l'adalimumab (évalué dans le présent avis) ou l'infliximab (hors AMM), deux immunosuppresseurs anti-TNF α (réévaluation à 6 mois)

Dans les formes folliculaires, en complément du traitement d'attaque, on aura recours à un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole et en cas de récurrence à la même localisation, à une exérèse limitée.

Place de HUMIRA dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité, bien que modeste, de l'adalimumab par rapport au placebo, en termes de réduction du nombre de lésions inflammatoires (réponse Hi-SCR à 12 semaines), chez des patients ayant un HS modérée à sévère candidats à la chirurgie, malgré l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie, programmée (annulation ou réduction de l'étendue),
 - de l'absence d'alternative médicamenteuse en cas d'échec de l'antibiothérapie,
 - et de l'importance de l'acte de chirurgie d'exérèse (seul traitement curatif) rendant difficile son acceptabilité par le patient lorsqu'elle doit être répétée sur plusieurs sites lésionnels,
- HUMIRA (adalimumab) est un traitement de 2^{ème} intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. HUMIRA (adalimumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hydrosadénite suppurée est une affection dermatologique pouvant évoluer vers une forme chronique invalidante altérant lourdement la qualité de vie.
- ▶ La spécialité HUMIRA (adalimumab) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Compte tenu de :
 - d'une efficacité très modeste et limitée dans le temps principalement évaluée à partir d'un score peu cliniquement pertinent et des données exploratoires qui suggèrent le maintien de l'efficacité à moyen terme sur ce critère ;
 - de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette pathologie ;
 - et des incertitudes majeures qui persistent sur la tolérance à long terme aux doses préconisées, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en cas d'échec de l'antibiothérapie.
- ▶ HUMIRA (adalimumab) est un traitement de 2^{ème} intention, après réponse insuffisante au traitement antibiotique, dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. HUMIRA (adalimumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci (voir Chapitre 09 Stratégie thérapeutique).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du caractère chronique de la maladie et de son impact important en termes de qualité de vie,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical identifié, partiellement couvert, notamment dans les formes en échec de l'antibiothérapie,
- de la réponse très partielle au besoin identifié avec un impact modeste attendu en termes de morbidité mais sans impact démontré sur la qualité de vie des patients, et sur l'organisation des soins, notamment le recours à la chirurgie, ou sur le parcours de soin du patient,

HUMIRA (adalimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HUMIRA (adalimumab) 40 mg/0,4 ml et 80 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli est faible dans l'indication de l'AMM.

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 le traitement de l'hydrosadénite suppurée (HS, maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'adalimumab versus placebo dans une nouvelle étude de phase IV, sur un critère de jugement déjà jugé comme peu pertinent, à savoir la réduction du nombre de lésions inflammatoires évalué par le score Hi-SCR après 12 semaines de traitement, chez des adultes ayant une hydrosadénite suppurée active modérée à sévère candidats à la chirurgie, et avec une quantité d'effet modeste ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue), critère plus cliniquement pertinent,
- d'un profil de tolérance à moyen terme marqué par la survenue d'infections graves et opportunistes, de tumeurs malignes dans cette pathologie au risque infectieux et oncogène non négligeable ;
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette maladie,
- et malgré le besoin médical identifié en cas de réponse insuffisante de l'antibioprophylaxie,

la Commission de la Transparence considère que HUMIRA (adalimumab), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hydrosadénite suppurée.

010.3 Population cible

La population cible de HUMIRA (adalimumab) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée active, modérée à sévère (stades Hurley II et III) après échec du traitement systémique.

D'après des données récentes retrouvées sur Orphanet¹⁹, la prévalence de l'HS serait estimée entre 0,15 et 1 % en France, tous stades confondus.

En considérant la population française adulte s'élevant à 51 108 869 individus au 1^{er} janvier 2020 selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), on estime à un maximum de 511 089, le nombre de personnes adultes souffrant d'HS en France.

Les données du registre français multicentrique EpiVer (non publié à ce jour) ayant regroupé 1 428 patients, rapportent un pourcentage de patients atteints d'HS modérée (stade Hurley II) de 40 % et un pourcentage de patients atteints d'HS sévère (stade Hurley III) de 16 %. Il y aurait donc un maximum de 65 808 patients au stade modéré et de 26 323 patients au stade sévère dans le système de soins français.

¹⁹ <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf> Consulté le 21/01/2021

Toutefois, seuls 9,4 % d'entre eux sont suivis par un dermatologue hospitalier et traités soit 6 185 patients au stade modéré et 2 475 patients au stade sévère.

L'estimation du pourcentage de patients de stade modéré étant en échec ou ayant une contre-indication à l'antibiothérapie est de 37 % ; ce pourcentage est de 58 % chez les patients de stade sévère, soit 2 290 patients au stade modéré et 1 435 patients au stade sévère, en échec de l'antibiothérapie avec un total de 3 725 patients.

Enfin, selon des experts, 50 à 60 % de ces patients seraient inéligibles à une chirurgie (chirurgie mutilante périnéale/tronc, lésion multifocale, topographie des localisations...), amenant ainsi la population totale éligible à un traitement par adalimumab, définie en accord avec les experts de la pathologie, de 1800 à 2200 patients par an au maximum.

La population cible de HUMIRA (adalimumab) dans l'HS est estimée entre 1800 et 2200 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 août 2020 Date d'examen : 17 février 2021 Date d'adoption : 3 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml</u> Boite de 2 (CIP : 34009 300 424 8 9) <u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli de 0,4ml</u> Boite de 2 (CIP : 34009 300 426 8 7) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie de 0,8 ml</u> Boite de 1 (CIP : 34009 301 164 9 4) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli de 0,8 ml</u> Boite de 1 (CIP : 34009 301 165 0 0) <u>HUMIRA 80 mg : solution injectable en stylo prérempli de 0,8 ml</u> Boite de 3 (CIP : 34009 301 788 0 5)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : <ul style="list-style-type: none"> - spécialités HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli en boîte de 2 - spécialités HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli en boîte de 1 et de 3 ▪ Collectivités (CSP L.5123-2) : <ul style="list-style-type: none"> - toutes les spécialités HUMIRA 40 mg - spécialités HUMIRA 80 mg, en boîte de 1 uniquement
AMM	<p>Date initiale : 8 septembre 2009 (procédure centralisée) 11 mai 2016 : modification du libellé de l'indication d'HUMIRA en première ligne de traitement systémique dans le psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte :</p> <p>Modification du libellé d'indication dans la maladie de Crohn pédiatrique : 11 mai 2016</p> <p>Extension d'indication dans l'uvéïte : 24 juin 2016</p> <p>Extension d'indication dans l'hydrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans : 12 décembre 2016</p> <p>Extension d'indication dans le psoriasis unguéal : 26 janvier 2017</p> <p>Extension d'indication dans l'uvéïte chez l'enfant : 5 septembre 2017</p> <p>Extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent : 20 novembre 2020</p> <p>HUMIRA fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques (PGR) qui implique des mesures additionnelles de réduction du risque, notamment sous la forme de deux cartes de surveillance, l'une à destination des patients adultes et l'autre des patients pédiatriques pour rappeler aux patients les principaux risques associés à l'utilisation d'HUMIRA.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en ophtalmologie et en dermatologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AB04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire