



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

adalimumab

HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication pédiatrique à savoir 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'enfant et l'adolescent sont d'induire et de maintenir une rémission clinique et d'améliorer la qualité de vie (notamment maintenir la scolarisation). Comme chez l'adulte, il n'y a pas de traitement curatif de la rectocolite hémorragique (RCH).

Chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou lorsque ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, dans les formes actives sévères, l'infliximab (REMICADE et ses biosimilaires) est le seul anti-TNF ayant l'AMM. Il est administré par perfusion intraveineuse. Les alternatives chez ces patients sont la ciclosporine (hors AMM) et, la chirurgie pour les formes sévères cortico-résistantes et corticodépendantes. La ciclosporine est rapidement efficace chez les malades cortico-résistants mais sa tolérance à long terme est médiocre (néphrotoxicité, risque de tumeur induite) et ne permet pas de la considérer comme un traitement de fond. En pratique, elle n'est utilisée que sur une courte période (3 mois) pour induire la rémission dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement de fond introduit simultanément. La chirurgie est nécessaire chez environ 25% à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie. Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon. En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) et la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine.

Place du médicament

HUMIRA (adalimumab) est une option thérapeutique de 2ème intention dans le traitement de la RCH 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-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Il représente une alternative à l'infliximab administré par voie IV, l'autre anti-TNF disposant d'une AMM dans cette indication chez l'enfant. Toutefois, on ne dispose pas de donnée de comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de ces 2 médicaments.

La Commission rappelle que le traitement par HUMIRA (adalimumab) doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la RCH. Elle rappelle qu'il est primordial de s'assurer de la bonne observance du traitement.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'adalimumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1ère injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	HUMIRA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère <u>chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans</u> 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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la faible qualité de la démonstration de l'efficacité clinique de l'adalimumab (HUMIRA) dans cette indication basée sur les résultats d'une étude non comparative (après amendement au protocole) et sur une comparaison à un placebo externe dont les résultats ne sont pas interprétables, - de l'absence de donnée comparative versus infliximab (REMICADE et ses biosimilaires), autre anti-TNF disposant d'une AMM, alors que cette comparaison était possible, <p>Mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt potentiel de disposer d'une forme sous-cutanée chez l'enfant et, - le profil d'efficacité et de tolérance établi de l'adalimumab chez l'adulte et dans d'autres indications pédiatriques notamment la maladie de Crohn, <p>la Commission de la Transparence considère qu'HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la RCH 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 l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.</p>
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>HUMIRA (adalimumab) est une option thérapeutique de 2ème intention dans le traitement de la RCH 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-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Il représente une alternative à l'infliximab administré par voie IV, l'autre anti-TNF disposant d'une AMM dans cette indication chez l'enfant. Toutefois, on ne dispose pas de donnée de comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de ces 2 médicaments.</p> <p>La Commission rappelle que le traitement par HUMIRA (adalimumab) doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la RCH. Elle rappelle qu'il est primordial de s'assurer de la bonne observance du traitement.</p>
Population cible	La population cible d'HUMIRA est estimée comprise au maximum entre 447 et 894 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'adalimumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'HUMIRA (adalimumab par voie sous-cutanée) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique obtenue le 20/11/2020 : « traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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 ».

Pour rappel, chez l'adulte, la Commission a estimé¹ que le SMR d'HUMIRA (adalimumab) est important, sans ASMR dans la prise en charge, et qu'il s'agit d'un médicament de 2^{ème} intention, en alternative à REMICADE (infliximab). Par ailleurs, HUMIRA (adalimumab) est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (chez l'adulte), l'arthrite juvénile idiopathique (chez l'enfant), la spondyloarthrite axiale (chez l'adulte), le rhumatisme psoriasique (chez l'adulte), le psoriasis (chez l'adulte et l'enfant), l'hydrosadénite suppurée (chez l'adulte et l'enfant), la maladie de Crohn (chez l'adulte et l'enfant) et l'uvéïte (chez l'adulte et l'enfant).

02 INDICATIONS

« 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. »

Rectocolite hémorragique (RCH) chez l'adulte [seringue et stylo préremplis à 40 mg et à 80 mg] :

« HUMIRA (adalimumab) 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. »

Polyarthrite rhumatoïde (PR) [Seringue et stylo préremplis à 40 mg et à 80 mg] :

« HUMIRA (adalimumab) 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 (adalimumab) 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 (adalimumab) 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 [seringue et stylo préremplis à 40 mg] :

Spondylarthrite ankylosante (SA) :

HUMIRA (adalimumab) 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 (adalimumab) 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 (RP) [seringue et stylo préremplis à 40 mg] :

HUMIRA (adalimumab) 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 (adalimumab) ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf. Pharmacodynamie), et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis :

- *Psoriasis chez l'adulte* [seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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* [seringue préremplie à 20 mg, seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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) :

- *Hidrosadénite suppurée de l'adulte et de l'adolescent* [seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (cf. Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Maladie de Crohn (MC) :

- *Maladie de Crohn de l'adulte* [seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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* [seringue préremplie à 20 mg, seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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.

Uvéite :

- *Uvéite chez l'adulte* [seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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* [seringue préremplie à 20 mg, seringue préremplie et stylo prérempli à 40 mg et à 80 mg] : HUMIRA (adalimumab) 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.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI) [Seringue préremplie à 20 mg, seringue et stylo préremplis à 40 mg] :

- *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :*

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

- *Arthrite liée à l'enthésite :*

HUMIRA (adalimumab) 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. »

03 POSOLOGIE

« **Le traitement par HUMIRA (adalimumab) doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles HUMIRA (adalimumab) est indiqué [...]** Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA (adalimumab). Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter HUMIRA (adalimumab), si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par HUMIRA (adalimumab), les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés. [...]

Posologie d'HUMIRA (adalimumab) dans la RCH chez l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'HUMIRA (adalimumab) pour les patients âgés de 6 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique dépend du poids corporel. HUMIRA (adalimumab) est administré par injection sous-cutanée.

Posologie d'Humira chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique		
Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction, ou une injection de 80 mg) et • 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg le jour de l'induction, ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours, ou deux injections de 80 mg le jour de l'induction, ou une injection de 80 mg par jour pendant deux jours) et • 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection, ou une injection de 80 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg toutes les deux semaines

* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Humira, la dose d'entretien prescrite doit être maintenue.

La poursuite du traitement au-delà de 8 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients n'ayant pas répondu pendant cette période.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'HUMIRA (adalimumab) chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication. » Cf. RCP.

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire du rectum et du gros intestin (côlon). Chez l'enfant et l'adolescent, les manifestations diffèrent de celles de l'adulte par des formes potentiellement plus agressives en raison d'une étendue de la pathologie plus importante². La RCH se manifeste par une diarrhée accompagnée de sang et, le plus souvent, de douleurs abdominales intenses. De la fièvre et une perte de poids (pouvant entraîner un retard structural dans 5% des cas) peuvent y être associées. Une asthénie et des manifestations extra-intestinales peuvent être également observées^{3,4}. La RCH évolue de manière imprévisible, généralement par poussées entrecoupées de périodes sans symptômes. Sa cause est inconnue. Les personnes atteintes de RCH sévère ont un risque plus élevé que la population générale de développer un cancer du côlon.⁵ La RCH de l'enfant est une maladie rare dont l'épidémiologie est mal connue en particulier sa prévalence. Elle représenterait 15 à 20% de toutes les RCH, variant de 1 à 4/100 000 par année en Amérique du Nord et en Europe⁶. En France et selon le registre EPIMAD^{7,3,8} (1988-2014), l'incidence de la RCH a été estimée à environ 1,1/100 000 dans la population des enfants et adolescents âgée de moins de 17 ans. Pour la tranche d'âge 0-9 ans, l'incidence a été estimée à 0,6/100 000 entre 2009 et 2011. Dans la tranche d'âge 10-16 ans, l'incidence a été estimée en 2011 à 4,1/100 000³. Le diagnostic est souvent difficile à établir, sachant que 10 à 15% des enfants sont diagnostiqués à un stade avancé⁵. Le classement PIBD (Pediatric Inflammatory Bowel Diseases) est utilisé pour différencier les MICI pédiatriques^{6,9}. Le diagnostic repose sur l'examen clinique, les résultats des examens biologiques, endoscopiques, histologiques des selles et prend en compte les antécédents familiaux.

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique de la RCH chez l'enfant sont d'induire et de maintenir une rémission clinique et d'améliorer la qualité de vie (notamment maintenir la scolarisation). Il n'y a pas de traitement curatif de la RCH.

Chez l'enfant et l'adolescent plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de calmer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de diminuer la fréquence des rechutes. Il s'agit des 5-ASA réservés aux formes légères à modérées, des corticoïdes, des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine), de l'infliximab dans les formes actives sévères (seul anti-TNF ayant l'AMM jusqu'à présent) et de la ciclosporine (hors AMM). En cas d'échec aux traitements de première ligne ou lorsqu'un traitement par corticoïdes est inadéquat, seul REMICADE (infliximab), est actuellement indiqué dans le traitement de la RCH sévère chez l'enfant à partir de 6 ans. Le traitement de dernier recours est chirurgical.⁵

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'infliximab (REMICADE et ses biosimilaires) indiqué dans les formes actives sévères de RCH chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans. Il persiste donc un besoin à disposer d'alternatives efficaces, bien tolérées qui améliorent la qualité de vie de ces patients.

² Turner et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:292-310.

³ Gower-Rousseau. Epidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). (2019).

⁴ Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-entérologie. Les spécificités pédiatriques dans les MICI. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/les-specificites-pediatriques-dans-les-mici/> (2007).

⁵ HAS. Avis de la Commission de Transparence de REMICADE dans la RCH chez l'enfant du 6 mars 2013.

⁶ Turner et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:257-291.

⁷ Le registre EPIMAD est un registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif français, créé en 1988 qui couvre quatre départements du nord-ouest de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime), soit 6 millions d'habitants et 9,1 % de la population française. Il s'agit du plus grand registre des MICI au monde.

⁸ Observatoire National des MICI. EPIMAD : le plus grand registre au monde. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/>.

⁹ ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144-164.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'HUMIRA (adalimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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.

05.1 Médicaments

REMICADE, un anti-TNF, a l'AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Il n'a pas l'AMM dans les formes modérées de RCH.

5.1.1 Dans les formes actives modérées en échec du traitement conventionnel

Néant.

5.1.2 Dans les formes actives sévères de RCH en échec du traitement conventionnel

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
REMICADE et ses biosimilaires (infliximab)	Oui	Traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués	Date de l'avis pour l'extension d'indication chez l'enfant du 06/03/2013	Important	Considérant d'une part la rareté de la maladie et ses formes plus grave chez l'enfant que chez l'adulte et, d'autre part, les résultats cliniques obtenus avec REMICADE semblables chez l'enfant et l'adulte sur des critères cliniques dans la RCH, la Commission de la Transparence attribue à REMICADE une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de RCH active sévère, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6 mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA) ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La ciclosporine (NEORAL et SANDIMMUN) est utilisée hors AMM dans les formes sévères de RCH de l'enfant. Elle est citée dans les recommandations européennes ECCO/ESPGHAN de 2012 : « la ciclosporine ou le tacrolimus peuvent être instaurés lors d'un épisode de colite aigue **grave** et doivent être interrompus au bout de 4 mois et remplacés par les thiopurines ». ^{5,10} Par ailleurs, les recommandations européennes ECCO/ESPGHAN de 2018 précise que « le tacrolimus peut être envisagé par voie rectale chez les patients réfractaires ou intolérants à la mésalazine et aux corticoïdes par voie topiques » et que « le tacrolimus peut être envisagé par voie orale chez certains enfants comme alternative aux corticoïdes avant le recours à une thiopurine ou au védolizumab (usage hors AMM) [...] ». ⁶ Néanmoins, le RCP d'ENTYVIO (védolizumab) précise que « la sécurité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Un traitement chirurgical est indiqué dans les formes sévères de RCH après échec du traitement médicamenteux, dans les formes chroniques invalidantes ou en cas de complications graves (hémorragie importante, perforation, mégacôlon toxique, cancer...). Environ un tiers des patients atteints de RCH ont recours à une intervention chirurgicale. La chirurgie permet de supprimer les lésions (colo-proctectomie) en totalité ou non (colectomie subtotale ou totale) ce qui permet de soulager le malade des symptômes de la maladie, au prix d'une ablation digestive importante et invalidante.

► Conclusion

Dans le traitement des formes actives et sévères de rectocolite hémorragique en cas d'échec à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA) ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, le comparateur cliniquement pertinent d'HUMIRA (adalimumab) est REMICADE et ses biosimilaires (infliximab) administré par perfusion intraveineuse chez l'enfant de 6 à 17 ans. La ciclosporine est utilisée (hors AMM) dans les formes sévères de RCH de l'enfant sur une courte période, et la chirurgie en dernier recours.

Dans les formes modérées : il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à HUMIRA (adalimumab).

¹⁰ Turner et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:340-361.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

HUMIRA (adalimumab) dispose depuis février 2021 d'une AMM aux États-Unis d'Amérique dans le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'enfant à partir de 5 ans dans le traitement de la RCH active modérée à sévère.

► Prise en charge

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

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LA RCH

Date de l'avis (extension d'indication)	Avis du 03/10/2012 dans le traitement de la RCH chez l'adulte
Indication	HUMIRA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	HUMIRA représente une alternative à REMICADE lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères, réfractaires aux traitements conventionnels incluant corticoïdes et immunosuppresseurs. Compte tenu des données d'efficacité disponibles, le traitement par HUMIRA ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines. Les données de tolérance à long terme sont limitées. Comme pour REMICADE, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'adalimumab à la ciclosporine.
ASMR	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du Service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).
Etudes demandées	La Commission de Transparence souhaite une étude de suivi à long terme, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et traités par HUMIRA. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, antécédents, profil clinique (fréquence et sévérité des poussées, étendue des lésions, niveau d'activité au score de Mayo, existence de dysplasie, complication infectieuse...); • les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : les traitements médicaux ou chirurgicaux antérieurs et les traitements associés ;

- le maintien du bénéfice de ce traitement à moyen et long terme y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie (coloproctectomie totale) ;
- la tolérance à long terme de cette spécialité.

La Commission demande l'inclusion des patients correspondant à cette nouvelle indication dans cette étude. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge d'HUMIRA (adalimumab) 40 mg et 80 mg, solution injectable en stylo ou seringue préremplie **chez les enfants âgés de 6 ans et plus** ayant une RCH active modérée à sévère repose sur deux études cliniques dont l'une est toujours en cours :

- **une étude de phase III (M11-290) d'une durée de 66 semaines dont :**
 - l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab, **chez 93 enfants âgés de 4 ans et plus atteints** d'une RCH active modérée à sévère en échec à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Sa réalisation chez l'enfant répond à une demande de la FDA (Food and Drug Administration) et au plan d'investigation pédiatrique (PIP) convenu avec l'EMA. L'étude a duré jusqu'à 66 semaines. Le schéma de cette étude a été modifié de façon importante après l'amendement 4 du 2/11/2017.
 - **méthodologie** : initialement elle était la suivante :
 - une phase d'induction de 8 semaines (S0 à S8) sans groupe contrôle, randomisée (3:2) après stratification sur l'utilisation de corticoïdes à l'inclusion, l'exposition préalable aux anti-TNF et la sévérité de la RCH, , les enfants ont reçu en double aveugle après randomisation l'adalimumab par voie SC soit à une dose d'induction élevée (**I-HD** ou induction high dose : doses adalimumab à S0 et à S1), soit à une dose d'induction standard (**I-SD** ou induction standard dose, c'est-à-dire **avec un placebo à S1 au lieu d'une dose d'adalimumab**) ;
 - une phase d'entretien (maintien de la rémission) versus placebo jusqu'à 52 semaines (S52), dans laquelle les patients ayant eu une réponse clinique selon le score Mayo partiel à S8 ont été randomisés en double-aveugle (2:2:1) après stratification sur la rémission en S8 et la dose d'induction dans l'un des trois groupes suivants : adalimumab à dose d'entretien élevée (**M-HD** ou *maintenance high dose*) ; adalimumab à dose d'entretien standard (**M-SD** ou *maintenance standard dose*) ou un placebo (**M-PL**).
 - un suivi de 70 jours (par téléphone) était prévu.

Après l'amendement 4, les changements de méthodologie suivants ont été faits :

- la phase d'induction devient ouverte, tous les enfants reçoivent une dose d'induction élevée d'adalimumab (**I-HD-OL** ou *induction high dose open-label*) ;
- la phase d'entretien, randomisée en double aveugle ne comporte plus de groupe placebo : les enfants ayant eu une réponse clinique au score Mayo partiel (SMP) sont randomisés (1:1) après stratification sur la rémission (selon le score SMP) à S8 pour recevoir l'adalimumab soit à dose d'entretien élevée (**M-HD**) soit à une dose standard (**M-SD**) ;
- En accord avec les agences de réglementation, la randomisation dans le groupe placebo interne ayant été arrêtée, le protocole prévoit le recours à un placebo historique externe (dérivé d'une méta analyse d'études contrôlées versus placebo) pour les analyses des résultats d'efficacité des co-critères de jugements principaux et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

- **une phase d'extension, non comparative, ouverte, de l'étude M11-290 (M10-870), toujours en cours, des données essentiellement de tolérance, sont présentées à titre informatif :**
 - **objectif principal :** évaluer le maintien de la réponse clinique et le profil de tolérance à long terme de l'adalimumab chez les enfants et adolescents (N = 55) ayant terminé l'étude M11-290 à la semaine 52. Le suivi, prévu jusqu'à 298 semaines comprend une phase de maintenance de 288 semaines et un suivi (téléphonique) de 70 jours. Le rapport d'étude clinique disponible est un rapport intermédiaire pour les données disponibles à la date du 28/08/2019 incluant les enfants et adolescents non recrutés au Japon.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission dans le traitement de la RCH par HUMIRA chez l'adulte

« L'adalimumab (HUMIRA) dans la RCH d'activité modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 et un sous-score endoscopique de 2 à 3 points), malgré un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, a été évalué dans deux études randomisées en double aveugle versus placebo, (ULTRA 1 et ULTRA 2) et dans une étude (M10-223), extension ouverte des précédentes mais dont seuls des résultats intermédiaires sont disponibles. La comparaison à l'infliximab, autre anti-TNF indiqué dans la RCH, n'a pas été possible, dans la mesure où il n'a obtenu son AMM dans la RCH qu'en janvier 2007 alors que les études ULTRA 1 et 2 ont débuté en 2006.

Dans l'étude ULTRA 1, chez 576 patients, deux schémas de doses d'adalimumab (160 à S0 puis 80 à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 80/40 mg) étaient comparés au placebo pendant 8 semaines. Le pourcentage de patients en rémission clinique (score Mayo \leq 2 et aucun sous-score individuel $>$ 1) à S8 a été plus élevé avec adalimumab 160/80/40 mg qu'avec placebo (18,5% vs 9,2% ; $p=0,031$) mais la différence 9,3% [0,9 ; 17,6] est modeste. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le placebo et le schéma 80/40 mg pour lequel l'AMM n'a donc pas été retenue.

Dans l'étude ULTRA 2, chez 518 patients l'adalimumab (160 mg à S0, 80 mg à S 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines) était comparé au placebo à 8 et 52 semaines après stratification selon l'utilisation préalable d'un anti-TNF :

- Le pourcentage de patients en rémission clinique (score Mayo \leq 2 et aucun sous-score individuel $>$ 1) a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo :
 - à S8, 16,5% versus 9,3% ; ($p=0,019$), soit une différence de 7,2 % IC95% [1,2 ; 12,9],
 - à S52, 17,3% versus 8,5% ; ($p=0,004$) soit une différence de 8,8 % IC95% [2,8 ; 14,5].
- Le pourcentage de patients ayant eu une rémission à S8 et à S52 a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo (8,5% versus 4,1% ; $p=0,047$), soit, une différence de 4,4% IC95% [0,1 ; 8,6].
- Chez les patients naïfs de traitement par anti-TNF (59%), le pourcentage de patients en rémission clinique a été plus élevé avec adalimumab qu'avec placebo à S8 (21,3% versus 11% ; différence de 10,3%, $p = 0,017$) et à S52 (différence 9,6%, $p = 0,029$).
- Chez les patients préalablement traités par anti-TNF (41%), le pourcentage de patients en rémission clinique n'a pas été différent entre adalimumab et placebo à S8 (critère principal).

Des analyses exploratoires ont montré que le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine S52 était plus faible chez les patients qui n'avaient pas eu de réponse clinique précoce (S2 ou S8). Ainsi, la recommandation de ne pas poursuivre le traitement par adalimumab chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines a donc été ajoutée au RCP.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été important dans les 2 études :

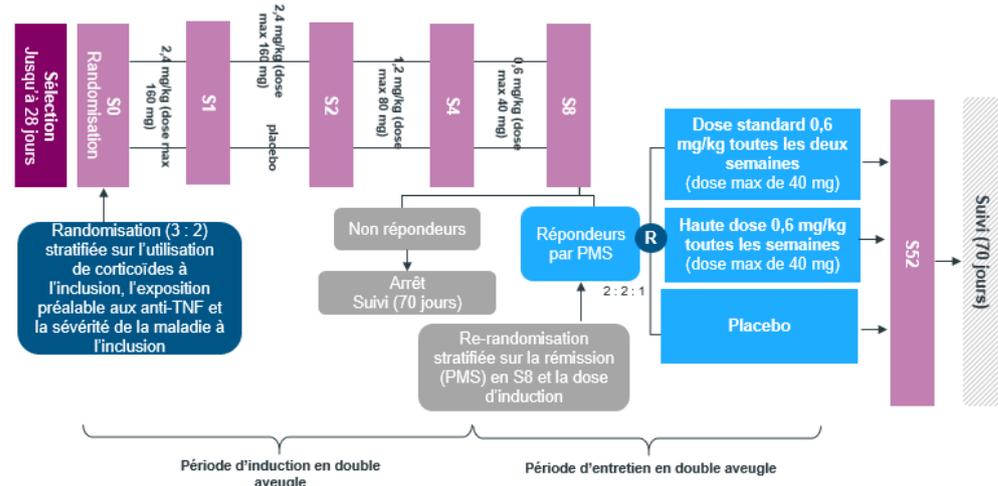
- dans l'étude ULTRA 1 (phase double-aveugle et d'extension) : 35,9% dans le groupe adalimumab 160/80/40 versus 31,1% dans le groupe placebo, les principales raisons étant l'inefficacité (17% versus 19,8%) et les événements indésirables (14,8% versus 17,6%).

- dans l'étude ULTRA 2 : 37,9% versus 46,7%, les principales raisons étant l'inefficacité (25,4% versus 28,5%) et événements indésirables (4,8% versus 10,2%).

Les infections graves ont concerné 4% des patients traités par adalimumab et les pathologies tumorales 1%. Aucun nouvel effet indésirable associé à l'adalimumab n'a été identifié dans cette nouvelle indication. » (Cf. Avis de la Commission du 03/10/2012).

8.1.2 Etude M11-290

Référence	Etude M11-290 A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02065557
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab administré par voie SC chez des enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans atteints d'une RCH active modérée à sévère et en échec à un traitement par corticothérapie et/ou par immunosuppresseur.
Type de l'étude	<p><u>Après l'amendement 4 au protocole</u> : étude d'efficacité de phase III, multicentrique comprenant une phase d'induction et une phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> une phase d'induction non comparative, ouverte, où tous les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie de : <ul style="list-style-type: none"> 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à S0 et à S1 puis 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à S2 puis 0,6 mg/kg (dose maximale de 40mg) à S4 à S6. une phase d'entretien (= maintien de la rémission) chez les patients ayant eu une réponse clinique à S8 après l'induction, randomisée, double aveugle, sans groupe contrôle, où les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie de 0,6 mg/kg d'adalimumab soit toutes les 2 semaines, soit toutes les semaines, jusqu'à la semaine 52 (S52). La réponse clinique à S8 était définie par une diminution du score Mayo partiel SMP ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale.) le groupe placebo interne initialement prévu au cours de la phase d'entretien a été supprimé ; le protocole a prévu le recours à une comparaison historique (placebo externe). <p>Avant l'amendement 4, lors de la phase d'induction, une injection de placebo était prévue à S1 dans le groupe I-SD, et lors de la phase d'entretien, les patients pouvaient être randomisés dans le groupe placebo (M-PL).</p> <p>Au total, il n'y a pas de groupe contrôle placebo ou actif durant la phase d'induction et durant la phase d'entretien après l'amendement 4.</p>
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13/10/2014. Date d'extraction des données pour l'analyse principale : 4/03/2020. Etude terminée (dernier patient ayant terminé l'étude) : 28 août 2016 Etude conduite dans 19 centres de 9 pays (Autriche, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, Israël, Pologne, Royaume-Uni et Slovaquie) ; aucun centre en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans, RCH active, modérée à sévère (score Mayo compris entre 6 et 12 et sous-score endoscopique entre 2 et 3) confirmée depuis au moins 12 semaines, RCH en échec à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> patients atteints de maladie de Crohn ou de colites indéterminées patients ayant un mégacôlon toxique et/ou une colite fulminante patients avec une RCH limitée au rectum (rectite) Antécédents de colectomie ou de colectomie subtotale Résection intestinale planifiée.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude a été modifié en cours d'étude suite à l'amendement 4.</p> <p>Le schéma de l'étude pré-amendement 4 est le suivant (figure 1).</p> <p style="text-align: center;">Figure 1 : Schéma de l'étude pré-amendement 4 - Etude M11-290</p>



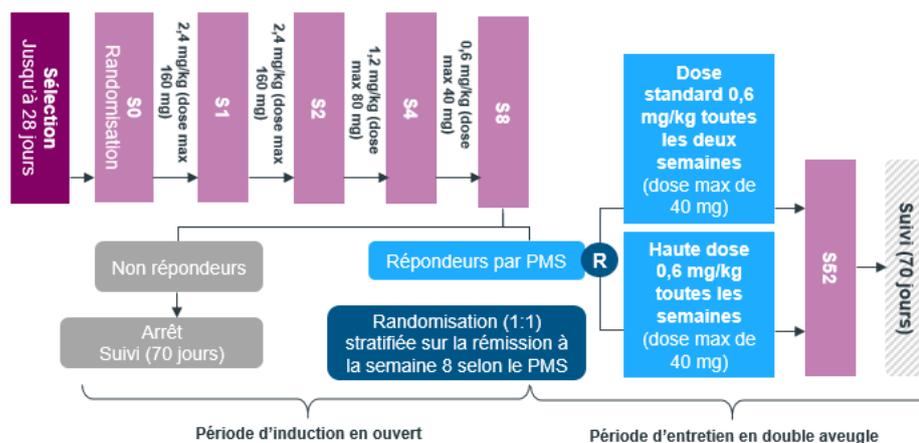
PMS : Score Mayo partiel (Partial Mayo Score) ; S : Semaine ; R : Randomisation

L'amendement 4 (du 2/11/2017) a modifié ce schéma initial avec pour conséquence :

- pour la phase d'induction :
arrêt de la randomisation. Les patients inclus postérieurement à l'amendement ont alors tous eu une haute dose d'adalimumab (groupe I-HD-OL) ;
- pour la phase d'entretien :
arrêt de la randomisation dans le groupe placebo et **modification des critères de jugements de l'étude** et des analyses statistiques dans le but de refléter ce changement (cf. tableau 2 des différents amendements au protocole).

Le schéma de l'étude post-amendement 4 est illustré figure 2.

Figure 2 : Schéma de l'étude post-amendement 4 - Etude M11-290



Avant l'amendement 4 (avant le 2/11/2017) :

Phase d'induction : les patients ont été randomisés selon un ratio 3:2 en double aveugle entre les groupes suivants :

Groupe I-HD (Induction-Haute Dose) : adalimumab par voie SC :

- à S0 et à S1 : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ;
- à S2 : 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) ;
- à S4 et à S6 : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg).

Groupe I-SD (Induction-Dose Standard) : adalimumab par voie SC :

- à S0 : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ;
- à S1 : placebo ;
- à S2 : 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) ;
- à S4 et à S6 : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg).

Traitements étudiés

	<p>Phase d'entretien : à la semaine S8, les patients ayant eu une réponse clinique (selon score Mayo partiel) après le traitement d'induction ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 en double aveugle entre les trois groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe M-HD (maintenance-Haute Dose) : adalimumab par voie SC à 0,6 mg/kg/semaine (dose maximale de 40 mg) ; - groupe M-SD (maintenance-Dose Standard) : adalimumab par voie SC à 0,6 mg/kg toutes les deux semaines (dose maximale de 40 mg). - groupe M-PL (maintenance-Placebo) : placebo. <p>Après l'amendement 4 (2/11/2017) :</p> <p>Phase d'induction : tous les patients reçoivent l'adalimumab à haute-dose, en ouvert, définissant le groupe I-HD-OL (induction high dose open-label) avec comme posologie pour l'adalimumab par voie SC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • à S0 et à S1 : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg), (à S1 : suppression de l'injection du placebo) ; • à S2 : 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) ; • à S4 et à S6 : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg). <p>Phase d'entretien : les patients ayant eu une réponse clinique à S8 après le traitement d'induction I-HD-OL ont été randomisés selon un ratio 1:1 en double aveugle entre les deux groupes adalimumab suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe M-HD : 0,6 mg/kg voie SC toutes les semaines (dose maximale de 40 mg) ; - groupe M-SD : 0,6 mg/kg voie SC toutes les deux semaines (dose maximale de 40 mg). <p>Il n'y a plus de groupe placebo interne. Le recours à un placebo externe a été mis en œuvre (cf. ci-après pour sa constitution).</p> <p><u>Traitements concomitants</u> Au cours de l'étude, les patients inclus pouvaient continuer leur traitement par azathioprine (AZA), 6- mercaptopurine (6-MP) ou méthotrexate (MTX) s'ils étaient déjà sous traitement au moins 28 jours avant leur inclusion et si les posologies étaient stables pendant cette période et pendant les 12 premières semaines de l'étude sauf en cas de toxicité modérée à sévère liée à ces traitements. Les doses d'immunosuppresseurs pouvaient être arrêtées à S12 à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Une optimisation de la posologie ou l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes, immunosuppresseurs ou 5-ASA étaient possible chez les patients ayant eu des poussées à partir de S12. Les patients traités par aminosalicylés pouvaient continuer le traitement seulement si ce dernier avait été mis en place au moins 14 jours avant l'inclusion. Les antibiotiques oraux prescrit avant l'inclusion pouvaient être poursuivis s'ils étaient prescrits dans le cadre de la RCH.</p> <p>Les corticostéroïdes étaient autorisés si les doses utilisées étaient stables avant l'inclusion. A partir de S4, une décroissance des doses de corticostéroïdes pouvait être faite.</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients (enfants et adolescents) en rémission clinique à S8 (définie par un score Mayo partiel¹¹ ≤ 2 et aucun sous-score individuel > 1) dans la population ITT-E, et : - proportion de patients répondeurs à S8 (selon le SMP) atteignant une rémission clinique à S52 (définie par un score Mayo (FMS) ≤ 2 et aucun sous-score individuel > 1) dans la population ITT modifiée (mITT-E).
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires séquentiels et hiérarchisés (avec gestion du risque alpha global) dans la population m-ITT-E :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. proportion de patients (enfants et adolescents) répondeurs à S8 (selon le score Mayo partiel) et en réponse clinique à S52 (définie par une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30% par rapport à la valeur à l'inclusion).

¹¹ score Mayo partiel (SMP) ou PMS (Partial Mayo Score) en anglais.

	<p>2. proportion de réponders à S8 (selon le score Mayo partiel) et ayant une cicatrisation muqueuse à S52 (sous-score endoscopique Mayo ≤ 1).</p> <p>3. proportion de patients en rémission à S8 (selon le score Mayo partiel) et en rémission à la semaine 52 (selon le score Mayo).</p> <p>4. proportion de patients réponders à S8 (selon le score Mayo partiel) ayant reçu à l'inclusion des corticoïdes mais les ayant arrêtés avant S52 et étant en rémission clinique à S52 (selon le score Mayo).</p> <p><u>Autres critères secondaires, à caractère exploratoire :</u> Phase d'induction (à la semaine 8) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rémission clinique par score PUCAI. <p>Phase d'entretien (maintien de la rémission) à la semaine 52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réponse PUCAI chez les réponders à S8 (score Mayo partiel) ; - rémission selon le score PUCAI chez les réponders à S8 ; - rémission clinique selon le score PUCAI sans corticostéroïdes chez les patients sous corticoïdes à l'inclusion et réponders à S8 (score Mayo partiel). <ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie : évolution du score de qualité de vie IMPACT III¹² par rapport à l'inclusion (patients d'au moins 9 ans) et évolution du score WPAI¹³ par rapport à l'inclusion. - événements/effets indésirables : incidence des événements indésirables (EI), EI graves (EIG), EI d'intérêt particulier, décès, EI aboutissant à un arrêt du traitement/sortie d'étude.
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon et l'ordre des critères de jugement ont été modifiés après l'amendement 4. Ont été alors retenus comme hypothèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une proportion de rémission clinique selon le score SMP à la 8^{ème} semaine de 48 % dans les groupes combinés ayant reçu une dose d'induction standard et élevé d'adalimumab. - une proportion de rémission de 52 % selon le score SMP à S8 dans le groupe ayant reçu la dose d'induction élevée d'adalimumab. - le recrutement de 93 enfants et adolescents au moins était nécessaire pour mettre en évidence une différence significative sur les co-critères de jugement principaux entre les groupes adalimumab et le groupe placebo externe, avec un risque d'erreur α de 5 %.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les analyses d'efficacité sont effectuées dans la population ITT-E pour les critères d'efficacité à la semaine 8 et dans la population mITT-E pour les paramètres d'efficacité à la semaine 52. - Les co-critères de jugement principaux ont été analysés dans la population ITT-E à S8, et dans la population mITT-E à S52. <p>Constitution du groupe placebo externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après recherche bibliographique des études cliniques contrôlées versus placebo réalisées chez des patients atteints de RCH modérée à sévère en échec d'un traitement conventionnel, les études suivantes chez l'adulte ont été retenues : <ul style="list-style-type: none"> o études M06-826 et M06-827 car disposant de données pour le score Mayo partiel (SMP) à S8 ; o études GEMINI 1 et OCTAVE Sustain, réalisées, car comprenant une population de patients en échec à un traitement par corticostéroïdes ou par immunosuppresseurs, une méthodologie comparable et des définitions des critères de jugements similaires.

¹² Le questionnaire IMPACT III évalue la qualité de vie chez les patients atteints de MICI. Il comprend 35 questions réparties en 6 domaines : symptômes intestinaux, symptômes systémiques fonctionnement émotionnel, fonctionnement social, image du corps, traitements et interventions et notés de 1 à 5. La fourchette de notes totales varie de 35 à 175, les notes plus élevées suggérant une meilleure qualité de vie.

¹³ Le WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) a été développé pour mesurer l'effet de la maladie sur la productivité au travail et son impact sur les activités quotidiennes. Les questions portent sur l'impact de la maladie pour l'aidant du patient au cours des 7 derniers jours. Six questions sont posées dans ce questionnaire.

- les estimations d'effet ont été déterminées par critère de jugement (principal et secondaires hiérarchisés) et de façon distincte entre les patients naïfs de traitement par anti-TNF et ceux ayant déjà reçu un traitement par anti-TNF. Ces estimations ont ensuite été combinées (moyenne pondérée) en tenant compte de la proportion supposée de patients naïfs d'anti-TNF et celle de patients ayant déjà reçu un anti-TNF (soit 0,75 fois la proportion de patients naïfs d'anti-TNF + 0,25 fois celle de patients ayant déjà reçu un anti-TNF).

- **Multiplicité des mesures :**

Elle a été prise en compte par une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha selon une procédure séquentielle hiérarchisée. Les co-critères de jugement principaux ont été testés, dans un premier temps, chez les patients traités par l'association de doses standard et haute d'adalimumab versus le placebo externe puis séparément dans les différents groupes de doses d'adalimumab (standard et haute dose) versus le placebo externe. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été testés selon cette méthode.

- Pour les variables binaires, des comparaisons entre chaque groupe de doses d'adalimumab (standard et haute dose) versus le placebo externe ont été effectuées au moyen du test du Chi-2 bilatéral, avec un risque alpha à 5%. La méthode *Non Responder Imputation* (NRI) a été utilisée pour imputer les valeurs manquantes.
- Pour les variables continues, d'autres méthodes d'analyses ont également été employées : méthode OC (*Observed Cases*) et LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Analyse de la qualité de vie :

Les critères de qualité de vie sont exploratoires (critères secondaires, pas d'hypothèses prédéfinies). Les données de tolérance ont été résumées de façon descriptive.

Populations d'analyse :

Tableau 1 : Définitions des différentes populations d'analyse – Etude M11-290

Population	Définition
ITT/ tolérance	Tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la période d'induction
ITT-E	Population ITT excluant les patients ayant reçu une haute dose d'induction en ouvert (I-HD-OL).
mITT	Patients répondeurs à S8 (selon le SMP) randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la période d'entretien. Comprend les groupes M-SD + M-HD + placebo.
mITT-E	Population mITT excluant les patients ayant reçu un placebo
I-PP	Patients inclus dans la population ITT-E sans déviation majeure au protocole au cours de la période d'induction
M-PP	Patients inclus dans la population mITT-E sans déviation majeure au protocole au cours de l'étude complète

Principaux amendements au protocole :

Tableau 2 : Principaux amendements au protocole - Etude M11-290

Date	Détails
Amendement 1 6 septembre 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Révision des procédures de l'étude afin de clarifier les processus d'admissibilité pour évaluer l'éligibilité des patients pour l'étude et préciser que les patients qui arrêtent prématurément l'étude avant ou à S26 n'ont pas à subir une endoscopie lors de la visite
Amendement 2 2 avril 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'information sur la sous-étude japonaise avec l'inclusion d'environ 20 patients

		<ul style="list-style-type: none"> Remplacement des critères de réponses inadéquates par des critères de poussées de maladie Clarification du critère d'inclusion 2 concernant le diagnostic de RCH confirmé par endoscopie
	Amendement 3 28 août 2015	<ul style="list-style-type: none"> Révision des critères de poussées de la maladie et du délai pour initier un traitement de secours des poussées Ajout du vedolizumab à la liste des traitements interdits
	Amendement 4 20 novembre 2017	<ul style="list-style-type: none"> Arrêt de la randomisation en double aveugle pour le traitement d'induction et de l'inclusion des patients dans le groupe recevant adalimumab à une dose d'induction standard, les patients inclus postérieurement à l'amendement recevaient donc une haute dose d'induction en ouvert ; Arrêt de la randomisation vers un placebo à partir de la période d'entretien et la modification des critères de jugements de l'étude et des analyses statistiques dans le but de refléter ce changement ; Reduction du nombre de sujets à inclure d'environ 225 (et environ 20 patients dans la sous-étude japonaise) à environ 85 patients (et jusqu'à environ 20 patients dans la sous-étude japonaise)
	Amendement 5 20 novembre 2018	<ul style="list-style-type: none"> Modification des analyses statistiques et de la hiérarchisation des critères de jugement de l'étude Modification méthodologique de la taille finale de l'échantillon attendue à 93 patients (et jusqu'à environ 9 patients dans la sous-étude japonaise).

Résultats :

► Effectifs

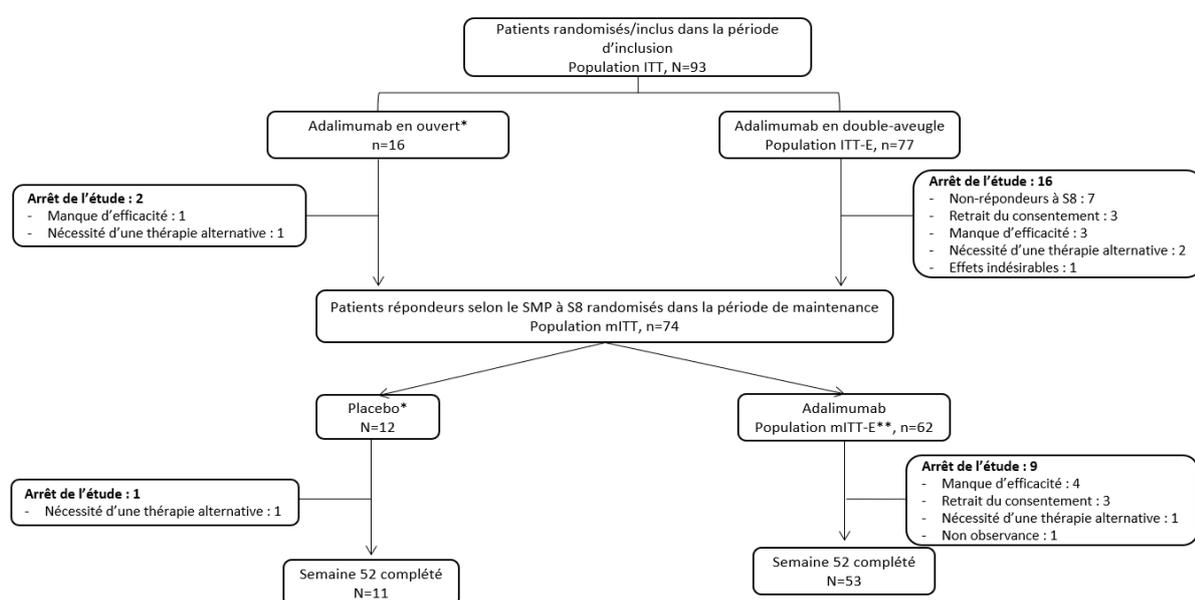
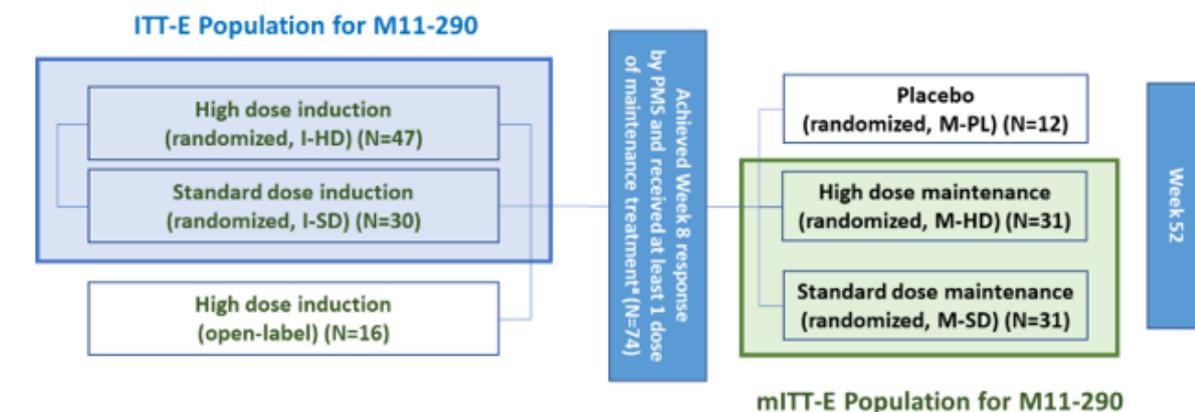
Au total, **93 enfants et adolescents** ont été inclus dans l'étude M11-290 par 19 centres au cours de la période d'inclusion (population ITT). Parmi eux, 16 ont reçu un traitement d'induction à haute dose (soit 77 patients dans la population ITT-E).

Puis, les 74 enfants et adolescents répondeurs à S8 (selon le SMP) ont débuté une phase de maintien de la rémission (population mITT). **Parmi eux, 64 ont terminé l'étude à S52.** Les principaux motifs d'arrêt prématuré ont été le retrait de consentement, l'absence d'efficacité, la nécessité d'administration d'une thérapie alternative et la survenue d'événements indésirables.

Tableau 3 : Effectifs des différentes populations d'analyse – Etude M11-290

Population	Taille de l'effectif
ITT (population de tolérance)	93
ITT-E	77
mITT	74
mITT-E	62
I-PP	77
M-PP	56

Figure 3 : Effectifs des populations ITT, ITT/E, mITT et mITT/E



*Après l'amendement au protocole, les patients ont reçu la forte dose d'adalimumab en ouvert uniquement pendant la période d'induction, et la randomisation vers le groupe placebo a été arrêtée (c'est-à-dire que tous les patients recevant adalimumab en ouvert pendant la période d'induction ont été randomisés pour recevoir pendant la période de maintenance soit la forte dose soit la faible dose d'adalimumab) **Un non-répondeur supplémentaire ayant été randomisé par erreur dans la période de maintenance a été exclu des analyses d'efficacité de la population mITT-E mais a été inclus dans la population de tolérance

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

- Caractéristiques démographiques et cliniques

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été globalement similaires entre les différents groupes ayant reçu l'adalimumab. Plus de 73% d'entre eux avaient plus de 13 ans, l'âge moyen étant de 14 ans ; près de 50% des patients avaient un poids compris entre 40 et 60 kg. Les patients avaient majoritairement déjà été traités par immunosuppresseur ou corticoïde. Les médicaments, les plus fréquemment utilisés pour le traitement de la RCH ont été la méthalazine, l'azathioprine et la prednisone. Près de 16% d'entre eux avaient déjà été traités par un anti-TNF.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion pour la phase d'induction - Etude M11-290 (population ITT)

	I-SD (n=30)	I-HD (n=47)	I-SD+I-HD (n = 77)	I-HD-OL (n = 16)	Total (n = 93)
Âge moyen, années (ET)	14,7 (2,73)	13,8 (3,16)	14,1 (3,01)	13,6 (2,96)	14,1 (2,99)
Sexe féminin, n (%)	15 (50,0 %)	23 (48,9 %)	38 (49,4 %)	13 (81,3 %)	51 (54,8 %)
Antécédents médicamenteux, n (%)					
<i>Anti-TNF</i>	6 (20,0 %)	8 (17,0 %)	14 (18,2 %)	1 (6,3 %)	15 (16,1 %)
<i>Corticoïdes</i>	13 (43,3 %)	22 (46,8 %)	35 (45,5 %)	9 (56,3 %)	44 (47,3 %)
<i>Immunosuppresseurs</i>	21 (70,0 %)	29 (61,7 %)	50 (64,9 %)	5 (31,3 %)	55 (59,1 %)
Poids, n (%)					
<40 kg	3 (10,0 %)	9 (19,1 %)	12 (15,6 %)	3 (18,8 %)	15 (16,1 %)
40 -60 kg	17 (56,7 %)	20 (42,6 %)	37 (48,1 %)	9 (56,3 %)	46 (49,5 %)
≥ 60 kg	10 (33,3 %)	18 (38,3 %)	28 (36,4 %)	4 (25,0 %)	32 (34,4 %)

I-SD : Induction à dose standard ; I-HD : Induction à haute dose ; I-HD + I-SD : Combinaison de l'induction à haute dose et à dose standard ; I-HD-OL : Induction à haute dose en ouvert (post amendement 4)

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion de la phase d'entretien - Etude M11-290 (population mITT)

	M-PL (n = 12)	M-SD (n = 31)	M-HD (n = 31)	M-SD+M- HD (n = 62)	Total (n = 74)
Âge moyen, années (ET)	14,9 (2,54)	13,2 (3,12)	14,2 (3,47)	13,7 (3,31)	13,9 (3,22)
Sexe féminin, n (%)	3 (25,0 %)	18 (58,1 %)	18 (58,1 %)	36 (58,1 %)	39 (52,7 %)
Antécédents médicamenteux, n (%)					
<i>Traitement médicamenteux anti-TNF</i>	2 (16,7 %)	2 (6,5 %)	6 (19,4 %)	8 (12,9 %)	10 (13,5 %)
<i>Corticoïdes</i>	5 (41,7 %)	13 (41,9 %)	16 (51,6 %)	29 (46,8 %)	34 (45,9 %)
<i>Immunosuppresseurs</i>	8 (66,7 %)	17 (54,8 %)	21 (67,7 %)	38 (61,3 %)	46 (62,2 %)
Poids moyen (ET)	61,7 (14,55)	53,1 (15,76)	57,9 (22,90)	55,5 (19,65)	56,5 (18,97)

M-SD : entretien à dose standard ; M-HD : entretien à haute dose ; M-HD + M-SD : combinaison entretien à haute dose et à dose standard

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été similaires entre les groupes de traitement et cohérentes avec une population de sujets pédiatriques ayant une RCH modérée à sévère. La RCH évoluait depuis en moyenne 2,3 ans.

Résultats

Les données issues de la comparaison de l'adalimumab (HUMIRA) au placebo externe issues d'études versus placebo faites chez des adultes atteints de RCH ne sont pas présentées.

En effet, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion solide et n'ont pas été retenues par l'EMA (cf. rapport d'évaluation scientifique de l'EMA et paragraphe discussion de cet avis).

► Co-critères de jugement principaux (évalués par les investigateurs)

- **Premier co-critère : proportion de patients en rémission clinique (selon le score Mayo partiel) à la semaine 8 après la phase d'induction dans la population ITT-E (N = 77) :**
 - une rémission clinique a été obtenue chez 59,6% (28/47) des patients recevant la dose d'induction la plus élevée d'adalimumab (I-HD) et chez 43,3% (13/30) de ceux ayant reçu la dose d'induction standard (I-SD). Les résultats sont cohérents entre les groupes distinguant haute dose d'adalimumab (I-HD) et dose standard (I-SD). Dans le groupe I-HD OL (pas de placebo à S1), 68,8% (N = 16) des patients ont eu une rémission clinique. Néanmoins, aucune comparaison statistique n'a été faite entre ces deux doses.
- **Second co-critère : proportion de patients répondeurs à S8 (score Mayo partiel) en rémission clinique à la semaine 52 (score Mayo qui, en plus du score Mayo partiel, prend en compte l'évaluation endoscopique) dans la population mITT-E (N = 62) :**

- la rémission clinique a été atteinte par 14 patients (45,2%) du groupe haute dose d'entretien (M-HD) et par 9 patients (29,0%) du groupe dose standard d'entretien (M-SD).
- quatre patients (33,3%) du groupe placebo (M-PL) ont eu une rémission clinique par score Mayo (FMS) à S52. Néanmoins, aucune comparaison statistique n'a été faite avec les groupes adalimumab.

NB. Parmi les 22 patients ayant eu une poussée de RCH pendant le traitement d'entretien, une proportion numériquement plus élevée ayant reçu une dose de ré-induction (33,3%) a eu une réponse clinique à la semaine 52 par rapport à ceux sans ré-induction (22,2%) ; néanmoins le nombre de patients dans chaque sous-groupe est trop petit pour pouvoir tirer des conclusions.

Autres résultats

Résultats dans la population mITT-E des critères secondaires de jugement analysés selon la séquence de tests hiérarchisés, présentés à titre d'information, la comparaison au placebo externe ne permettant pas de tirer de conclusion solide :

- **premier critère secondaire hiérarchisé : proportion de patients répondeurs à S8 (score Mayo partiel) et en réponse clinique à S52 (score Mayo) :** cette proportion a été de 64,5% dans les groupes M-HD + M-SD (40/62). A noter que 4 des 12 patients (33,3%) du groupe placebo interne M-PL répondeurs à S8 ont eu une réponse clinique à la semaine 52.
- **second critère hiérarchisé interprétable (le test précédent ayant été significatif) : proportion de patients répondeurs à S8 (score Mayo partiel) et ayant une cicatrisation muqueuse à S52 (sous-score endoscopique Mayo \leq 1) :** cette proportion a été de 45,2% dans le groupe M-HD + M-SD (28/62). Les résultats sont cohérents avec ceux des groupes distinguant haute dose d'adalimumab (M-HD : 51,6%) et dose standard (M-SD : 38,7%). A noter que 4 des 12 enfants (33,3%) du groupe M-PL répondeurs à S8 ont eu une cicatrisation muqueuse à S52.
- **troisième critère hiérarchisé interprétable (le test précédent ayant été significatif) : proportion de patients en rémission à S8 (score Mayo partiel) et en rémission à la semaine 52 (score Mayo) :** cette proportion a été de 44,2% dans le groupe M-HD+M-SD (19/43). Les résultats dans les groupes distinguant haute dose d'adalimumab (M-HD : 10/22 ; 45,5%) et dose standard (M-SD : 9/21 ; 42,9%) sont cohérents avec ceux des groupes combinant les deux doses. Trois des 8 sujets (37,5%) du groupe contrôle par placebo interne M-PL en rémission à S8 ont eu une rémission clinique à S52.
- **quatrième critère hiérarchisé : proportion de patients répondeurs à S8 (score Mayo partiel), sous corticoïdes à l'inclusion et les ayant arrêtés avant la semaine 52 et qui sont en rémission clinique à S52 (score Mayo) :** cette proportion a été de 31,0% (9/29) dans les groupes combinés M-HD+M-SD.

Les résultats des autres critères de jugement secondaires, exploratoires car sans gestion de la multiplicité des analyses, ne sont pas présentés.

8.1.3 Etude M10-870 (étude en cours)

Référence	Etude M10-870 A Multi-Center, Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Pediatric Subjects with Ulcerative Colitis Who Completed the Study M11-290
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02632175.
Objectif principal de l'étude	Evaluer le maintien de la réponse clinique et la tolérance à long terme de l'adalimumab après administrations répétées chez des patients pédiatriques atteints de RCH ayant terminé l'étude M11-290.
Type de l'étude	Etude de phase III d'extension de l'étude M11-290, ouverte, sans groupe contrôle, avec deux groupes parallèles sous adalimumab selon deux doses, multicentrique. Le suivi était prévu jusqu'à 298 semaines (dont 70 jours de suivi par téléphone).

Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 26/11/2015. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : étude en cours, analyse intermédiaire le 28 août 2019. Etude conduite dans 4 pays (11 centres, aucun en France)								
Principaux critères d'inclusion	Les patients ayant terminé l'étude M11-290 à la semaine 52.								
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - maladie de Crohn ou colites indéterminées - mégacôlon toxique et/ou une colite fulminante, RCH limitée au rectum (rectite), antécédents de colectomie ou de colectomie subtotale, résection intestinale planifiée. 								
Schéma de l'étude	<p align="center">Figure 4 : Schéma de l'étude - Etude M10-870</p> <p align="center">Période d'entretien en ouvert pendant 288 semaines</p>								
Traitements étudiés	<p>adalimumab par voie SC : 0,6 mg/kg toutes les semaines ou toutes les deux semaines (dose maximale de 40 mg).</p> <p><u>En cas de poussées de la RCH</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients recevant 0,6 mg/kg d'adalimumab toutes les deux semaines pouvaient recevoir 0,6 mg/kg toutes les semaines ; ceux recevant 0,6 mg/kg d'adalimumab toutes les semaines pouvaient recevoir 40 mg ; dose maximale : 40 mg. 								
Critères de jugement	<p>Il n'y a pas de critère principal de jugement défini.</p> <p>Parmi les critères évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une rémission clinique mesurée par le score Mayo partiel (SMP ≤ 2 et absence de sous-score individuel > 1) ; - proportion de patients ayant une rémission selon le score PUCAI (< 10) ; - événements/effets indésirables. 								
Taille de l'échantillon	Le suivi devait concerner au moins 85 patients en se basant sur les hypothèses suivantes : 155 patients rerandomisés à S8 dans l'étude M11-290 ; proportions de patients dans l'étude à S52 de 66% et de suivi pour 80% d'entre eux.								
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les critères de jugement ont tous été analysés selon une statistique descriptive.</p> <p>Population d'analyse</p> <p>Tableau 6 : Définitions de la population d'analyse – Etude M10-870</p> <table border="1" data-bbox="459 1570 1422 1686"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Définition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS (<i>Full Analysis Set</i>) / population de tolérance</td> <td>Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab cours de l'étude.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>Tableau 7 : Principaux amendements au protocole - Etude M10-870</p> <table border="1" data-bbox="459 1832 1441 2065"> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>Détails</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amendement 1 17 août 2015</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de critère de réduction ou d'arrêt de traitement concomitant • Exclusion des infections virales actives • Exclusion des sujets ayant une colite fulminante et/ou un mégacôlon toxique • Ajout du vedolizumab à la liste des traitements interdits </td> </tr> </tbody> </table>	Population	Définition	FAS (<i>Full Analysis Set</i>) / population de tolérance	Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab cours de l'étude.	Date	Détails	Amendement 1 17 août 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout de critère de réduction ou d'arrêt de traitement concomitant • Exclusion des infections virales actives • Exclusion des sujets ayant une colite fulminante et/ou un mégacôlon toxique • Ajout du vedolizumab à la liste des traitements interdits
Population	Définition								
FAS (<i>Full Analysis Set</i>) / population de tolérance	Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab cours de l'étude.								
Date	Détails								
Amendement 1 17 août 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout de critère de réduction ou d'arrêt de traitement concomitant • Exclusion des infections virales actives • Exclusion des sujets ayant une colite fulminante et/ou un mégacôlon toxique • Ajout du vedolizumab à la liste des traitements interdits 								

	Amendement 2 9 juin 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Allongement de la durée d'étude de 106 à 298 semaines • Allongement de la durée entre les visites au-delà de S120 à tous les 6 mois, ajout d'un appel téléphonique à 3 mois d'intervalle entre les visites prévues, et réduction de la durée de fréquence des procédures d'étude spécifiques telles que la recherche de la protéine C-réactive de haute sensibilité.
	Amendement 3 30 juillet 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'une analyse intermédiaire.

Résultats :

► Effectifs

Le suivi devait concerner au moins 85 enfants et adolescents : la population FAS ne comprend que 55 enfants et adolescents.

Seulement trois ont reçu l'adalimumab à la posologie de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les semaines (M-HD), les 52 autres le recevant à la posologie de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines (M-SD).

A la date de gel des données (28/08/2019), l'étude est toujours en cours : aucun patient n'a terminé l'étude. Parmi ces 55 patients, 18 ont eu une augmentation de posologie de toutes les deux semaines à toutes les semaines, aucun n'a eu de désescalade de posologie à l'inverse.

La proportion de patients ayant arrêté prématurément est de 25,5% (N = 14) avec pour principal motif une perte d'efficacité (N = 10 ; 18,2%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, la majorité des patients était de sexe féminin (54,5%), avait un âge moyen de 14,7 ans et un poids moyen de 60,3 kg. Ils avaient une RCH en moyenne depuis 3,6 ans. **Leurs caractéristiques ont été généralement compatibles avec une RCH inactive ou légère (score Mayo moyen de 2,1, score Mayo partiel moyen de 1,2).**

Résultats (provisaires car étude en cours)

Les données disponibles suggèrent que la rémission et la réponse cliniques selon les scores Mayo partiel et PUCAI (Tableau 8) sont maintenues chez certains patients jusqu'à la semaine 168. Mais, l'absence de groupe contrôle et le nombre limité de sujets suivis qui diminue au cours du temps, rendent ces observations difficilement interprétables et méthodologiquement peu robustes.

Tableau 8 : Proportion de patients ayant atteint une rémission clinique, mesurée par le score Mayo partiel (SMP)

Timepoint	Adalimumab		
	N	n (%)	95% CI
Baseline	55	43 (78.2)	(64.99, 88.19)
Week 4	52	44 (84.6)	(71.92, 93.12)
Week 8	52	40 (76.9)	(63.16, 87.47)
Week 12	49	41 (83.7)	(70.34, 92.68)
Week 24	46	31 (67.4)	(51.98, 80.47)
Week 36	43	31 (72.1)	(56.33, 84.67)
Week 48	38	25 (65.8)	(48.65, 80.37)
Week 60	37	27 (73.0)	(55.88, 86.21)
Week 72	33	23 (69.7)	(51.29, 84.41)
Week 84	32	20 (62.5)	(43.69, 78.90)
Week 96	28	14 (50.0)	(30.65, 69.35)
Week 108	25	13 (52.0)	(31.31, 72.20)
Week 120	23	10 (43.5)	(23.19, 65.51)
Week 144	16	7 (43.8)	(19.75, 70.12)
Week 168	9	4 (44.4)	(13.70, 78.80)
Week 192	3	1 (33.3)	(0.84, 90.57)

Tableau 9 : Proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score PUCAI (défini comme < 10)

Timepoint	Adalimumab		
	N	n (%)	95% CI
Baseline	55	40 (72.7)	(59.04, 83.86)
Week 4	52	44 (84.6)	(71.92, 93.12)
Week 8	52	39 (75.0)	(61.05, 85.97)
Week 12	49	40 (81.6)	(67.98, 91.24)
Week 24	46	30 (65.2)	(49.75, 78.65)
Week 36	43	30 (69.8)	(53.87, 82.82)
Week 48	38	24 (63.2)	(45.99, 78.19)
Week 60	37	25 (67.6)	(50.21, 81.99)
Week 72	33	24 (72.7)	(54.48, 86.70)
Week 84	32	22 (68.8)	(49.99, 83.88)
Week 96	28	16 (57.1)	(37.18, 75.54)
Week 108	25	15 (60.0)	(38.67, 78.87)
Week 120	23	13 (56.5)	(34.49, 76.81)
Week 144	16	9 (56.3)	(29.88, 80.25)
Week 168	9	4 (44.4)	(13.70, 78.80)
Week 192	3	1 (33.3)	(0.84, 90.57)

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude M11-290 et fera l'objet d'une évaluation dans l'étude de suivi en cours M10-870 dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : IMPACT III¹⁴ et WPAI¹⁵. Le score IMPACT III est mesuré grâce à un questionnaire d'autoévaluation comprenant 35 questions fermées réparties en 6 domaines : symptômes intestinaux, symptômes systémiques, fonctionnement émotionnel, fonctionnement social, image du corps, traitements et interventions. Pour chaque question, 1 à 5 points peuvent être attribués¹⁶. Le score WPAI évalue l'effet de la maladie sur la productivité au travail et son impact sur les activités quotidiennes. Les questions portent sur l'impact de la maladie sur le soignant du patient au cours des 7 derniers jours. Dans l'étude M11-290, l'évolution du score de qualité de vie IMPACT III par rapport à l'inclusion (patients d'au moins 9 ans) a été un critère secondaire exploratoire. De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données déjà évaluées chez l'adulte et l'adolescent dans la RCH¹⁷

« L'analyse globale de la tolérance chez les patients traités par adalimumab (toutes doses et schémas d'administration confondus) au cours de ces études a montré que 81% des patients ont eu un événement indésirable, 14,4% des patients ont arrêté leur traitement pour événement indésirable, l'aggravation de la RCH était l'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté (8,2%). Un décès par arrêt cardio-respiratoire (9 jours après la dernière injection d'adalimumab chez un homme âgé de 34 ans) a été rapporté au cours de l'étude et considéré par l'investigateur comme possiblement lié au traitement par adalimumab.

Les infections graves ont concerné 40 patients traités par adalimumab (4%). Parmi les infections les plus fréquentes : appendicite (n=6), pneumonie (n=4), abcès abdominal (n=3). Une infection opportuniste (mais aucun cas de tuberculose) a été rapporté chez 21 patients (2,1%) traités par

¹⁴ Les sujets âgés de ≥ 9 ans à l'inclusion ont rempli un questionnaire IMPACT III à l'inclusion, à S8, à S26 et à S52 / visite d'arrêt prématuré

¹⁵ Le questionnaire a été rempli à chaque visite, à l'exception des visites non prévues, par le parent ou le tuteur légal du sujet s'occupant de l'enfant.

¹⁶ Abdovic et al. The IMPACT-III (HR) Questionnaire: A valid measure of health-related quality of life in Croatian children with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2013;7:908-915.

¹⁷ Cf. Avis rendu pour HUMIRA du 3/10/2012 et 13/11/2012

adalimumab. Les pathologies tumorales ont concerné 10 patients traités par adalimumab : 3 cas de lymphome à cellules B (évalués comme liés au traitement mais avec des facteurs confondants), 2 cas de cancer du sein, 1 cas de cancer gastrique (évalué comme non lié au traitement), 1 cas de carcinome à cellules fusiformes, 1 cas de carcinome à cellules squameuses et 1 cas de carcinome basocellulaire (évalués comme non liés au traitement), 1 cas de mélanome malin. Aucun cas de cancer du côlon n'a été rapporté.

Parmi les autres événements indésirables rapportés avec adalimumab au cours des études cliniques, on note :

- 4 cas d'insuffisance cardiaque dont 2 considérés comme non liés au traitement.
- 1 cas de leuco-encéphalopathie possiblement lié au traitement.
- des toxicités hépatiques rapportées chez 43 patients (4,3%). Chez 3 patients, les cas étaient graves mais non liés au traitement.
- des cas de réaction allergique dont 4 cas d'hypersensibilité (1 cas lié à un autre traitement et 3 cas liés à l'adalimumab) chez 13 patients (1,3%).
- 2 cas de syndrome pseudo-lupique, probablement lié au traitement, et ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement.
- des événements hématologiques ont été rapportés chez 20 patients (2%). Il s'agissait de leucopénie pour 16 patients, de neutropénie pour 3 patients, et de thrombocytopénie pour 1 patient. 1 cas était grave et 6 cas possiblement liés au traitement.
- des cas de diverticulite non liés ou probablement non liés au traitement rapportés chez 3 patients (0,3%).
- des cas de perforation intestinale ont été rapportés chez 4 patients.
- 1 cas de pancréatite non lié au traitement et non grave a été rapporté chez 1 patient du groupe adalimumab.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié avec l'adalimumab au cours de ces études.

L'effet indésirable le plus fréquent et conduisant le plus fréquemment à un arrêt de traitement de l'adalimumab a été l'aggravation de la RCH.

Dans le cadre du PGR, un registre dont l'objectif est d'évaluer en pratique courante la tolérance et l'efficacité à long terme d'un traitement par adalimumab chez des patients atteints de RCH sera mis en place. »

8.3.2 Données issues des études cliniques

8.3.2.1 Etude M11-290

Au total, 93 patients ont été inclus dans l'étude M11-290 et ont reçu au moins une dose d'adalimumab au cours de la phase d'induction constituant ainsi la population de tolérance.

Durée d'exposition

La durée moyenne d'exposition au traitement d'induction a été de :

- Pour la phase d'induction de 54,8 jours dans la population ITT-E et de 54,6 jours dans la population ITT (population de tolérance pour la période d'induction) ;
- Pour la phase d'entretien de 242,5 jours dans la population mITT-E et de 233,1 jours dans la population mITT (population de tolérance pour la période d'entretien).

Evénements indésirables

A la date d'extraction des données, des événements indésirables -EI ont été rapportés chez 78,5% des patients de l'étude ; 55,9% des patients ont eu un EI au cours de la phase d'induction et 83,3% des patients au cours de la phase d'entretien.

Tableau 10 : Résumé des EI (période d'induction) dans l'étude M11-290 (population de tolérance)

Résumé des EI	I-SD (n = 30)	I-HD (n = 47)	I-HD-OL (n = 16)	Total (n = 93)
EI, n (%)	17 (56,7%)	23 (48,9%)	12 (75,0%)	52 (55,9%)
EI aboutissant au décès du patient	0	0	0	0
EI grave	5 (16,7%)	4 (8,5%)	1 (6,3%)	10 (10,8%)
EI grave lié au traitement	2 (6,7%)	1 (2,1%)	1 (6,3%)	4 (4,3%)
EI lié au traitement	4 (13,3%)	7 (14,9%)	1 (6,3%)	12 (12,9%)
EI lié au traitement conduisant à un arrêt de traitement	2 (6,7%)	1 (2,1%)	0	3 (3,2%)
EI sévère	4 (13,3%)	1 (2,1%)	0	5 (5,4%)
Décès	0	0	0	0

Tableau 11 : Résumé des EI (période d'entretien) dans l'étude M11-290 (population de tolérance)

Résumé des EI	M-SD (n = 31)	M-HD (n = 32)	Total-ADA (n = 63)	M-PL (n = 12)
EI, n (%)	20 (64,5%)	22 (68,8%)	42 (66,7%)	10 (83,3%)
EI aboutissant au décès du patient	0	0	0	0
EI grave	4 (12,9%)	5 (15,6%)	9 (14,3%)	1 (8,3%)
EI grave lié au traitement	0	1 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (8,3%)
EI lié au traitement	8 (25,8%)	10 (31,3%)	18 (28,6%)	5 (41,7%)
EI lié au traitement conduisant à un arrêt de traitement	2 (6,5%)	0	2 (3,2%)	0
EI sévère	3 (9,7%)	1 (3,1%)	4 (6,3%)	0
Décès	0	0	0	0

ADA : adalimumab

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été des céphalées, des anémies, des aggravations de la RCH et des rhinopharyngites.

Tableau 12 : Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans la population de tolérance au cours de la phase d'induction de l'étude M11-290

EI, n (%)	I-SD (n = 30)	I-HD (n = 47)	I-HD-OL (n = 16)	Total (n = 93)
Evénement indésirables, n (%)	17 (56,7%)	23 (48,9%)	12 (75,0%)	52 (55,9%)
Céphalée	4 (13,3%)	5 (10,6%)	4 (25,0%)	13 (14,0%)
Anémie	3 (10,0%)	3 (6,4%)	1 (6,3%)	7 (7,5%)
Aggravation de la RCH	4 (13,3%)	2 (4,3%)	1 (6,3%)	7 (7,5%)
Rhinopharyngite	2 (6,7%)	2 (4,3%)	1 (6,3%)	5 (5,4%)

Tableau 13 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans la population de tolérance au cours de la phase d'entretien de l'étude M11-290

El, N (%)	M-SD (n = 31)	M-HD (n = 32)	Total-ADA (n = 63)	M-PL (n = 12)
Événement indésirables, n (%)	20 (64,5%)	22 (68,8%)	42 (66,7%)	10 (83,3%)
Aggravation de la RCH	6 (19,4%)	4 (12,5%)	10 (15,9%)	2 (16,7%)
Céphalée	6 (19,4%)	2 (6,3%)	8 (12,7%)	2 (16,7%)
Rhinopharyngite	3 (9,7%)	4 (12,5%)	7 (11,1%)	1 (8,3%)
Infection du tractus respiratoire supérieur	2 (6,5%)	3 (9,4%)	5 (7,9%)	2 (16,7%)
Anémie	3 (9,7%)	1 (3,1%)	4 (6,3%)	1 (8,3%)
Pharyngite	2 (6,5%)	2 (6,3%)	4 (6,3%)	1 (8,3%)

Effets indésirables

Les EI rapportés au cours des phases d'induction et d'entretien ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Une proportion plus importante d'EI sévères a été rapportée dans le groupe I-SD (13,3%) par rapport au groupe I-HD (2,1%). La même observation a été faite entre les groupes M-SD (9,7%) et M-HD (3,1%). Au cours de la phase d'induction, une proportion similaire et faible d'EI liés au traitement a été rapportée dans les groupes I-SD (13,3%) et I-HD (14,9%). Les plus fréquents et possiblement reliés à l'adalimumab ont été des céphalées (3,2%). Au cours de la phase d'entretien, la proportion d'EI liés au traitement a été de 25,8% dans le groupe M-SD et de 31,3% dans le groupe M-HD. Les plus fréquents ont été l'aggravation de la RCH (4,8%), la fatigue, des céphalées et des éruptions cutanées (3,2%).

Événements indésirables graves (EIG)

Au cours de la phase d'induction, 10,8% des patients ont eu un EIG. Le plus fréquent ($> 3\%$) a été l'aggravation de la RCH. La proportion d'EIG a été plus importante dans le groupe I-SD (16,7%) que dans le groupe I-HD (8,5%). Au cours de la phase d'entretien, 13,3% des patients ont eu un EIG. Une proportion similaire a été observée dans les groupes M-SD (12,9%) et M-HD (15,6%). Le plus fréquent ($> 3\%$) a été l'aggravation de la RCH.

Arrêts de traitement liés à un événement indésirable

Au total, 3 patients ont arrêté leur traitement à la suite d'un EI à l'issue de la phase d'induction et 2 patients à l'issue de la phase d'entretien. Un patient a eu une péricardite lors de la période d'induction, possiblement lié à l'adalimumab.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les proportions de patients ayant eu un EI d'intérêt particulier étaient généralement faibles. Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été infectieux. La majorité des infections ont été d'intensité modérée, non graves.

Événements indésirables conduisant au décès

Aucun n'a été rapporté.

8.3.2.2 Etude M10-870 (en cours)

Des données de tolérance concernant 55 patients sont disponibles, l'étude étant toujours en cours.

Durée d'exposition

La durée moyenne d'exposition à l'adalimumab était de 529,7 jours.

Survenue des événements indésirables

A la date d'extraction des données, des EI ont été rapportés chez 65,5% des patients de l'étude.

Tableau 14 : EI dans l'étude M10-870 (population de tolérance)

Résumé des EI	adalimumab (n = 55)
Evénements indésirables, n (%)	36 (65,5%)
EI aboutissant au décès du patient	0
EI graves	8 (14,5%)
EI grave liés au traitement	2 (3,6%)
EI liés au traitement	11 (20,0%)
EI liés au traitement conduisant à un arrêt de traitement	2 (3,6%)
EI sévères	2 (3,6%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été : aggravations de la RCH, infections des voies respiratoires, anémies, céphalées, arthralgies, la positivité du test au Mycobacterium tuberculosis, des bronchites, des gastrites et des rhinopharyngites.

Tableau 15 : EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans l'étude M10-870 (population de tolérance)

EI, n (%)	adalimumab (n = 55)
Evénements indésirables, n (%)	36 (65,5%)
Aggravation de la RCH	11 (20,0%)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (10,9%)
Anémie	4 (7,3%)
Céphalée	5 (9,1%)
Arthralgie	4 (7,3%)
Test positif à Mycobacterium tuberculosis	4 (7,3%)
Bronchite	3 (5,5%)
Gastrite	3 (5,5%)
Rhinopharyngite	3 (5,5%)

Effets indésirables

Ils ont concerné 11 patients. Il s'agit d'aggravations de la RCH, de gastrites, de pyrexies, de cholécystites, d'abcès anaux, d'un zona, d'infections des voies respiratoires supérieures, la positivité du test à Mycobacterium tuberculosis, de néphrolithiases, de kystes ovariens, de dermatoses psoriasiformes et d'affections cutanées. Tous ont été rapportés chez un patient à l'exception des arthralgies survenues chez deux patients.

Evénements indésirables par sévérité

Les EI rapportés ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Deux patients ont eu trois EI sévères dont une aggravation de RCH chez chacun des deux patients.

Evénements indésirables graves

- Au cours de l'étude, 14,5% des patients ont eu un EIG. Les plus fréquents ont été des anémies et des aggravations de la RCH, chacun rapporté chez deux patients.
- Concernant l'anémie, l'un des deux patients a eu une anémie de sévérité modérée ; le second une anémie sévère. Ces deux EI d'anémie ont été considérés par l'investigateur comme n'ayant pas de lien avec le traitement.
- Deux patients ont eu une aggravation de la RCH de sévérité modérée pour l'un et sévère pour le second.

Arrêts de traitement reliés à un événement indésirable

A la date d'extraction des données, 2 patients ont arrêté leur traitement à la suite d'un EI. Un des deux patients a eu une aggravation de la RCH sévère. Le second a fait l'objet d'un événement non grave et de sévérité modérée.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Des infections dues au traitement ont été rapportées chez 20 patients ayant reçu l'adalimumab (atteinte du tractus respiratoire supérieur, bronchites, rhinopharyngites, gastroentérites virales, pharyngites, infections urinaires, virales et respiratoires virales). La majorité ont été non graves, d'intensité faible à modérée.

Événements indésirables conduisant au décès

Aucun n'a été rapporté.

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

A la date du 31 décembre 2019, les risques importants et potentiels identifiés et les informations manquantes associées à l'utilisation d'HUMIRA (adalimumab) sont les suivantes :

Tableau 16 : Risques importants identifiés, potentiels, informations manquantes - PGR du 31 décembre 2019 (version 15.1)

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) <i>in utero</i>
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 patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans et 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 patients atteints d'uvéïte• Sécurité à long terme dans le traitement des âgés de 6 ans à moins de 18 ans et atteints de RCH

Informations sur la sécurité à long terme dans le traitement des patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans et atteints de RCH

Il est nécessaire de générer des données supplémentaires dans cette population. En conséquence, une étude d'extension concernant des patients pédiatriques atteints de RCH (étude M10-870) a été mise en place ainsi qu'une surveillance via la pharmacovigilance de routine, afin de mieux comprendre les effets et la tolérance d'adalimumab lors de traitements à long terme dans cette population.

8.3.4 Données issues des PSUR

Une analyse des données de sécurité d'emploi d'HUMIRA (adalimumab) a été faite à partir du PSUR (rapport périodique de pharmacovigilance) couvrant la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019 et le PGR européen en vigueur (version 15.1), datant du 31 décembre 2019. Jusqu'au 31 décembre 2019, l'estimation de nombre cumulé de patients exposés à HUMIRA dans le cadre d'études cliniques interventionnelles promues par le laboratoire ABBVIE en cours ou terminées est de 34 830 patients (hors phases I promues par ABBVIE). La majorité des patients traités ont été des adultes âgés de 18 et 64 ans, de sexe féminin, traitée dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. Au

total, 851 patients ont été traités dans le cadre de l'hydrosadénite suppurée, soit 1 272,0 patients-années. Depuis le lancement jusqu'au 31 décembre 2019, l'exposition cumulée est estimée à 7,83 millions patients-années pour HUMIRA. La grande majorité des patients traités était des adultes âgés de 19 et 64 ans, de sexe féminin, traitée dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. Au cours de la période couverte par les PSUR, aucune nouvelle information de tolérance n'a été mise en évidence pendant la période concernée.

8.3.5 Données issues du RCP

Selon le RCP :

- « HUMIRA (adalimumab) a été étudié chez 9 506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéïte. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu HUMIRA et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par HUMIRA et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle.
- en général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés : ce sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.
- Les effets indésirables graves : [...] Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'HUMIRA. Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi ciblant spécifiquement les enfants, le RCP précise que :

- concernant la vaccination : « chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par HUMIRA. Les patients sous HUMIRA peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants (par exemple vaccin BCG) à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse. »
- concernant le risque de tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : ... « Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue. Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (initiation du traitement avant l'âge de 18 ans), y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF. »

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite la prise en charge d'HUMIRA (adalimumab, voie SC) 40 mg et 80 mg, solution injectable en stylo ou seringue préremplie en ville et à l'hôpital dans l'extension d'indication pédiatrique obtenue le 20/11/2020 : « traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) 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. ». Pour rappel, chez l'adulte, la Commission a estimé que le SMR d'HUMIRA (adalimumab) est important, sans ASMR dans la prise en charge, et qu'il s'agit d'un médicament de 2^{ème} intention, en alternative à REMICADE et ses biosimilaires (infliximab).

La tolérance et l'efficacité d'HUMIRA (adalimumab) chez l'enfant et l'adolescent ont été évaluées essentiellement dans une étude de phase III (M11-290) multicentrique, randomisée, en double aveugle, sans groupe contrôle actif, réalisée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

L'étude a duré jusqu'à 66 semaines et a comporté une phase d'induction et une phase d'entretien pour le maintien de la rémission chez les patients répondeurs à partir de la semaine 8 :

- phase d'induction de la rémission :
 - o 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par HUMIRA (adalimumab) à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Puis les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6.
 - o suite à l'amendement 4, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par HUMIRA (adalimumab) à la dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 **et à la semaine 1**.
- phase d'entretien de la rémission :
 - o à la semaine 8, les 62 patients ayant eu une réponse clinique (diminution du score Mayo partiel SMP ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien en double aveugle par HUMIRA (adalimumab) à une dose d'entretien, soit de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, soit de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines.
 - o suite à l'amendement 4¹⁸, 12 patients ayant eu une réponse clinique avaient été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

Suite à l'amendement 4, le groupe placebo interne a été supprimé au cours de la phase d'entretien de la rémission. Le protocole a alors prévu le recours à un placebo externe. Mais dans la mesure où ce groupe placebo externe a été dérivé d'une méta-analyse d'études contrôlées versus placebo dans le traitement de la RCH (études M06-826 et M06-827), faites chez l'adulte et à partir des études du

¹⁸ Les changements de méthodologie ont été les suivants après l'amendement 4 :

- la phase d'induction devient ouverte et tous les enfants reçoivent une dose d'induction élevée d'adalimumab (I-HD-OL ou induction high dose open-label) ;
- la phase d'entretien, randomisée, double aveugle ne comporte plus de groupe placebo : les enfants ayant eu une réponse clinique au score Mayo partiel (SMP) sont randomisés (1:1) après stratification sur la rémission (SMP) à S8 pour recevoir l'adalimumab à dose d'entretien élevée (M-HD) ou à standard (M-SD) ;
- En accord avec les agences de réglementation, la randomisation dans le groupe placebo interne ayant été arrêtée, le protocole prévoit le recours à un placebo historique externe (dérivé d'une méta-analyse d'études contrôlées versus placebo) pour les analyses des résultats d'efficacité des co-critères de jugements principaux et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

titulaire de l'AMM, les résultats de toutes les comparaisons au placebo externe sont présentés à titre indicatif conformément au rapport d'évaluation européen.

Une poussée de la maladie a été définie comme une augmentation du SMP d'au moins 3 points (pour les patients ayant un SMP de 0 à 2 à la semaine 8), d'au moins 2 points (pour les patients présentant un SMP de 3 à 4 à la semaine 8), ou d'au moins 1 point (pour les patients présentant un SMP de 5 à 6 à la semaine 8). Les patients dont l'état répondait aux critères de poussée de la maladie à la semaine 12 ou après ont été randomisés pour recevoir une dose de réinduction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ou une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) et ont conservé leur dose d'entretien respective par la suite.

On dispose également de résultats provisoires de la phase d'extension de suivi, non comparative, de l'étude M11-290 (étude M10-870). Son objectif est d'évaluer le maintien de la réponse clinique et le profil de tolérance à long terme de l'adalimumab chez les patients ayant terminé l'étude M11-290 à la semaine 52 (N = 55). Le suivi, prévu jusqu'à 298 semaines comprend une phase de maintien de 288 semaines et un suivi (téléphonique) de 70 jours. On dispose d'un rapport d'étude intermédiaire portant sur les données disponibles à la date du 28/08/2019 et incluant les patients non recrutés au Japon. L'étude étant toujours en cours, seules les données de tolérance sont prises en compte.

► Efficacité (dont qualité de vie) dans l'étude M11-290

A l'inclusion de la phase d'induction, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été globalement similaires entre les différents groupes ayant reçu l'adalimumab. Les patients avaient un âge moyen de 14 ans et près de 50% d'entre eux un poids compris entre 40 et 60 kg. **Compte tenu de l'âge et du poids des jeunes enfants inclus dans l'étude, l'EMA a limité le champ de l'indication aux seuls enfants âgés d'au moins 6 ans.** Les patients avaient majoritairement déjà été traités par immunosuppresseur ou corticoïde. Les médicaments, les plus fréquemment utilisés pour le traitement de la RCH ont été la mésalazine, l'azathioprine et la prednisone. Environ 16 % des patients de l'étude avaient déjà reçu un anti-TNF avant leur inclusion. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement après la semaine 4.

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude ont été la rémission clinique (selon le score Mayo partiel, SMP définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique (selon le score Mayo total, défini par un score ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant eu une réponse clinique à la semaine 8.

Co-critères de jugement principaux (évalués par les investigateurs) :

- **Premier co-critère : proportion de patients en rémission clinique (score Mayo partiel) à la semaine 8 après la phase d'induction dans la population ITT-E (N = 77) :** une rémission clinique a été obtenue chez 59,6% (28/47) des patients recevant la dose d'induction la plus élevée (I-HD) et chez 43,3% (13/30) de ceux recevant la dose d'induction standard (I-SD).
- **Second co-critère : proportion de patients répondeurs à S8 (score Mayo partiel) et en rémission clinique à la semaine 52 (score Mayo qui, en plus du score Mayo partiel, prend en compte l'évaluation endoscopique) dans la population mITT-E (N = 62) :** la rémission clinique a été atteinte par 14 patients (45,2%) du groupe haute dose d'entretien (M-HD) et par 9 patients (29,0%) du groupe de dose standard d'entretien (M-SD).

Autres résultats d'efficacité portant sur quatre critères de jugement secondaires analysés selon une séquence de tests hiérarchisés (à titre indicatif) :

- la proportion de répondeurs à S8 (score Mayo partiel) et en réponse clinique à S52 (score Mayo) a été de 64,5% dans les groupes M-HD + M-SD (40/62).
- la proportion de répondeurs à S8 (score Mayo partiel) et ayant eu une cicatrisation muqueuse à S52 (sous-score endoscopique Mayo ≤ 1) a été de 45,2% dans le groupe M-HD + M-SD (28/62).
- la proportion de patients en rémission à S8 (score Mayo partiel) et en rémission à la semaine 52 (score Mayo) a été de 44,2% dans le groupe M-HD+M-SD (19/43).

- la proportion de répondeurs à S8 (score Mayo partiel), sous corticoïdes à l'inclusion et les ayant arrêtés avant S52, et en rémission clinique à S52 (score Mayo) a été de 31,0% (9/29) dans les groupes combinés M-HD+M-SD.

Qualité de vie

- l'évolution du score de qualité de vie IMPACT III des patients d'au moins 9 ans, évalué par rapport à l'inclusion, a été un critère secondaire exploratoire. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats du fait de cette méthodologie (comparaison avant/après, absence d'hypothèse prédéfinie).

Au total, l'interprétation de la quantité d'effet de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent ne peut être faite sur la base des résultats de la comparaison au placebo externe (cf. discussion ci-après).

► Tolérance

- Le profil de tolérance de l'adalimumab dans l'étude M11-290 (et selon les résultats intermédiaires de la phase d'extension) a été cohérent avec celui déjà connu chez l'adulte et l'enfant dans les autres indications (dont la maladie de Crohn). Trois patients ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable (EI) au cours de la phase d'induction et deux patients au cours de la phase d'entretien. Un patient a eu une péricardite lors de la période d'induction, possiblement lié à l'adalimumab. Au cours de la phase d'induction, une proportion similaire et faible d'effets d'EI liés au traitement a été rapportée dans les groupes I-SD (13,3%) et I-HD (14,9%). L'effet le plus fréquent a été des céphalées (3,2%). Au cours de la phase d'entretien, la proportion d'EI liés au traitement a été de 25,8% dans le groupe M-SD et de 31,3% dans le groupe M-HD. Les plus fréquents ont été l'aggravation de la RCH (4,8%), la fatigue, des céphalées et des éruptions cutanées (pour chacun : 3,2%).
- Le recul reste limité, des données à long terme sont nécessaires.

► Discussion

La Commission souligne l'effort de développement pédiatrique d'HUMIRA (adalimumab) dans la RCH, maladie rare chez l'enfant, qui vient encadrer son usage hors AMM.

Néanmoins, il existe des incertitudes importantes principalement liées aux points suivants :

- REMICADE (infliximab, voie IV par perfusion) dispose d'une AMM depuis le 21/02/2012 dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Le choix du placebo (interne comme externe) est donc regrettable.
- la comparaison au groupe placebo externe tirée d'une population adulte repose sur l'hypothèse que les pourcentages de rémission sous placebo sont similaires entre adultes et enfants et que les études ont été faites de manière similaire. « Cependant, la demande soumise ne corrobore pas ces hypothèses. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur l'effet chez les enfants et adolescents à partir de ces comparaisons, et les valeurs p correspondantes ne peuvent pas être utilisées pour faire des déclarations sur l'efficacité. » À la demande du CHMP, ces valeurs n'ont pas été incluses dans le RCP. La taille d'effet de l'adalimumab est délicate à apprécier en comparaison au placebo.
- la proportion de patients sous corticoïdes à l'inclusion et qui les ont arrêtés avant la semaine 52, répondeurs à S8 (selon le score Mayo partiel) et en rémission clinique à S52 (selon le score Mayo), critère cliniquement pertinent, n'a pas différencié entre les groupes adalimumab et placebo externe.
- les événements indésirables survenant avec une faible fréquence et une latence longue ne sont pas documentés en raison de la taille réduite de l'effectif et du temps de suivi relativement court. Les patients atteints de RCH ont un risque accru de cancer colorectal et de cholangiocarcinome. La RCH pédiatrique peut être plus compliquée et plus active que la RCH de l'adulte, d'où un risque accru de tumeurs malignes chez les enfants par rapport aux adultes. Les données de sécurité à long terme sont incluses comme informations manquantes dans le

PGR et seront examinées dans les futurs PSUR. Par ailleurs, le rapport final de la phase d'extension de l'étude pédiatrique sur la CU M10-870 sera remis en 2025.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte et chez l'adolescent, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie reste à démontrer. En conséquence, HUMIRA (adalimumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert. A noter le mode d'administration d'HUMIRA, par voie sous-cutanée, peut être mieux adapté à l'enfant que la voie intraveineuse par perfusion.

08.5 Programme d'études

Pas d'étude prévue.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'enfant et l'adolescent sont d'induire et de maintenir une rémission clinique et d'améliorer la qualité de vie (notamment maintenir la scolarisation). Comme chez l'adulte, il n'y a pas de traitement curatif de la rectocolite hémorragique (RCH).

Chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou lorsque ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués :

- dans les formes actives et modérées : aucun médicament n'a l'AMM.
- dans les formes actives sévères : l'infliximab (REMICADE) est le seul anti-TNF ayant l'AMM. Il est administré par perfusion intraveineuse.

Les alternatives chez ces patients sont la ciclosporine (hors AMM) et, la chirurgie pour les formes sévères cortico-résistantes et corticodépendantes. La ciclosporine est rapidement efficace chez les malades cortico-résistants mais sa tolérance à long terme est médiocre (néphrotoxicité, risque de tumeur induite) et ne permet pas de la considérer comme un traitement de fond. En pratique, elle n'est utilisée que sur une courte période (3 mois) pour induire la rémission dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement de fond introduit simultanément. La chirurgie est nécessaire chez environ 25% à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie. Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon. En effet, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale et réservoir est une intervention chirurgicale lourde qui nécessite 2 ou 3 temps opératoires. La mortalité est faible (inférieure ou égale à 1%) et la morbidité élevée (30-40% : occlusions, sepsis pelvien...). Par ailleurs, elle réduit significativement la fertilité féminine¹⁹.

Place d'HUMIRA dans la stratégie thérapeutique :

HUMIRA (adalimumab) est une option thérapeutique de 2ème intention dans le traitement de la RCH 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-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Il représente une alternative à l'infliximab administré par voie IV, l'autre anti-TNF disposant d'une AMM dans cette indication chez l'enfant. Toutefois, on ne dispose pas de donnée de comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de ces 2 médicaments.

La Commission rappelle que le traitement par HUMIRA (adalimumab) doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la RCH. Elle rappelle qu'il est primordial de s'assurer de la bonne observance du traitement.

¹⁹ Cf. avis rendu pour HUMIRA dans le traitement de la RCH chez l'adulte et l'adolescent du 3/10/2012.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

Dans la RCH chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adolescent :

► La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire intestinale (MICI) atteignant en partie ou en totalité la muqueuse du côlon, et le plus souvent celle du rectum, évoluant par poussées entrecoupées de rémissions cliniques plus ou moins longues. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon notamment, avec un risque étant deux fois plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. La prise en charge de la RCH chez l'enfant est rendue difficile du fait sa rareté, d'un diagnostic difficile à réaliser et de manifestations différant de celles de l'adulte par des formes potentiellement plus agressives.

► HUMIRA (adalimumab) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'adalimumab dans la RCH chez l'enfant est important.

► REMICADE et ses biosimilaires (infliximab) est une alternative à HUMIRA (adalimumab) dans le traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. La ciclosporine peut aussi être utilisée hors AMM dans les formes graves. Dans les formes actives de RCH modérées, il n'y a pas de comparateur ayant l'AMM en France.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention comme REMICADE et ses biosimilaires (infliximab).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la RCH pédiatrique liée au fait qu'elle peut avoir un impact physique et psychique important et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse mal étayée au besoin identifié considérant les limites méthodologiques de l'étude disponible (cf. 8.4 résumé et discussion) et de l'absence de comparaison à l'infliximab qui ne permet pas d'évaluer l'impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie,
- d'un impact sur le parcours de soins et/ou de vie restant à établir : il est possible qu'HUMIRA, de par ses conditions d'administration par voie SC, soit susceptible de réduire le recours au système de santé et d'améliorer de ce fait la qualité de vie des patients traités par rapport à celle des patients sous REMICADE. Cependant, on ne dispose d'aucun élément pour l'affirmer,

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) est important dans cette extension d'indication de l'AMM dans le traitement de la RCH chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent.

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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faible qualité de la démonstration de l'efficacité clinique de l'adalimumab (HUMIRA) dans cette indication basée sur les résultats d'une étude non comparative (après amendement au protocole) et sur une comparaison à un placebo externe dont les résultats ne sont pas interprétables,
- de l'absence de donnée comparative versus infliximab (REMICADE et ses biosimilaires), autre anti-TNF disposant d'une AMM, alors que cette comparaison était possible,

mais prenant en compte :

- l'intérêt potentiel de disposer d'une forme sous-cutanée chez l'enfant et,
- le profil d'efficacité et de tolérance établi de l'adalimumab chez l'adulte et dans d'autres indications pédiatriques notamment la maladie de Crohn,

la Commission de la Transparence considère qu'HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la RCH 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 l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

010.3 Population cible

La population cible d' HUMIRA (adalimumab) correspond aux enfants et adolescents à partir de 6 ans atteints de forme de rectocolite hémorragique (RCH) active, modérée à sévère qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un 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.

La rectocolite hémorragique de l'enfant est une maladie rare dont l'épidémiologie n'est pas bien connue en particulier sa prévalence.²⁰ En France et selon le registre EPIMAD^{21,3,22} (1988-2014), l'incidence de la RCH a été estimée à environ 1,1/100 000 dans la population des enfants et adolescents âgée de moins de 17 ans, ce qui, extrapolé à la population française âgée de 6 à 17 ans au 1^{er} janvier 2020 (population des 6 – 17 ans = 9 954 981) représenterait environ 109,5 nouveaux cas par an. En l'absence de données épidémiologiques précises, la part des formes actives, sévères en échec des corticoïdes et des immunomodulateurs relevant d'un traitement par adalimumab peut être approchée en se basant sur l'avis des experts. La part d'enfants atteints de RCH résistants au traitement de première ligne est estimée entre 25 et 30% (15% chez l'adulte) ; de plus 10 à 15% des enfants atteints de RCH vont être diagnostiqués à un stade avancé et nécessiteront un traitement par HUMIRA. On peut donc estimer que la population pédiatrique atteint d'une forme active sévère représenterait au maximum 49,3 nouveaux patients par an (cf. avis rendu pour REMICADE).

La prévalence pourrait être approchée à partir des données de prévalence chez l'adulte (63 500 patients), selon les avis de certains experts, la prévalence de la RCH chez l'enfant et l'adolescent

²⁰ HAS. Avis de la Commission de Transparence de REMICADE dans la RCH chez l'enfant du 6 mars 2013.

²¹ Le registre EPIMAD est un registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif français, crée en 1988 qui couvre quatre départements du nord-ouest de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime), soit 6 millions d'habitants et 9,1 % de la population française. Il s'agit du plus grand registre des MICI au monde.

²² Observatoire National des MICI. EPIMAD : le plus grand registre au monde. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/>.

représenterait environ 2 à 4% de celle de l'adulte (soit 1 250 à 2 500). Sachant que 30% des RCH sont résistantes au traitement de première ligne, la population cible d'HUMIRA dans la RCH pédiatrique chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans serait, au maximum, comprise entre 375 et 750 patients. Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 74 500 patients pour une RCH (colite ulcéreuse)³¹. Selon les avis de certains experts, la prévalence de la RCH chez l'enfant et l'adolescent représenterait environ 2-4 % de celle de l'adulte (soit 1 490 à 2 980). Sachant que jusqu'à 30% des RCH sont résistantes au traitement de première ligne, la population cible d'HUMIRA dans la RCH pédiatrique chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans serait, au maximum, comprise entre 447 et 894 patients⁸.

Au total, on peut estimer la population cible d'HUMIRA (adalimumab) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'enfant à partir de 6 ans comprise entre 375 et 894 patients (prévalence).

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication (RCH) chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'adalimumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

► Demande particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 octobre 2020 Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml</u> 2 seringues préremplies en verre de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés avec aiguille(s) (CIP : 34009 300 424 8 9) <u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli de 0,4 ml</u> 2 stylos préremplis de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 300 426 8 7) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie de 0,8 ml</u> 1 seringue préremplie en verre de 0,8 mL avec 1 tampon alcoolisé (CIP : 34009 301 164 9 4) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli de 0,8 ml</u> 1 stylo prérempli en verre de 0,8 mL avec 2 tampons alcoolisés dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 301 165 0 0) 3 stylos préremplis en verre de 0,8 mL avec 4 tampons d'alcool dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 301 788 0 5)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) (excepté CIP : 34009 301 788 0 5)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 septembre 2003 Rectificatif AMM du (extension d'indication du 20 novembre 2020 dans le traitement de la RCH chez l'enfant de 6 ans et plus). HUMIRA fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques (PGR) impliquant des mesures additionnelles de réduction du risque, notamment sous la forme de deux cartes de surveillance rappelant les principaux risques associés à l'utilisation d'HUMIRA, l'une destinée aux patients adultes et l'autre aux enfants (cf. paragraphe 8.3.2).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Code ATC	L04AB04