



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	adalimumab (Humira)
Indication	Le traitement de l'hidradénite suppurée évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement classique, y compris l'antibiothérapie systémique.
Demande d'inscription	Le traitement de l'hidradénite suppurée évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui présente : <ul style="list-style-type: none">• des abcès et des nodules au nombre minimal de trois (3);• des lésions dans deux régions anatomiques distinctes dont l'une de stade Hurley II ou III;• une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale de 90 jours.
Fabricant(s)	AbbVie

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'hidradénite suppurée (HS) est une maladie cutanée inflammatoire chronique et invalidante des follicules pileux caractérisée par l'apparition récurrente de nodules et d'abcès douloureux dans des régions du corps comportant des glandes apocrines^{1,2}. Les lésions inflammatoires, d'où s'écoule épisodiquement du pus malodorant, peuvent conduire à la formation de sinus et de placards de tissu cicatriciel, à des sténoses ou des fistules^{2,3}. Sur le plan psychosocial, la maladie est très mal vue, et la morbidité qui lui est associée est de taille, citons entre autres l'obésité, la douleur et la dépression. Plus que d'autres affections cutanées, la maladie entraîne une détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS)^{1,4}. L'épidémiologie de la maladie reste peu connue, sa présentation variable; la prévalence est estimée de 0,05 % à 1,0 % selon le lieu^{4,5}. En règle générale, l'hidradénite suppurée apparaît après la puberté et elle touche de deux à cinq femmes pour un homme⁴. Des déterminants génétiques, l'obésité et le tabagisme seraient des facteurs qui prédisposent à la maladie^{1,3}.

L'adalimumab (Humira) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline (IgG1) qui se lie au facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha et l'empêche ainsi de se fixer à son récepteur et d'exercer son effet biologique^{1,6}. Le taux de TNF s'élève dans les lésions d'HS⁶. L'adalimumab est d'usage autorisé au Canada dans le traitement de l'HS évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement classique, y compris l'antibiothérapie systémique. Il est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) et du psoriasis chronique modéré ou grave⁶. Il est offert en solution stérile pour injection sous-cutanée à 40 mg/0,8 ml⁶. La posologie recommandée dans le traitement de l'HS chez l'adulte est d'une dose initiale de 160 mg suivie d'une dose de 80 mg deux semaines plus tard, pour ce qui est du traitement d'induction, et d'une dose de 40 mg toutes les semaines à compter de quatre semaines après la dose initiale pour ce qui est du traitement d'entretien⁶.

Indication à l'étude
Le traitement de l'hidradénite suppurée (HS) évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement classique, y compris l'antibiothérapie systémique.
Critère d'inscription demandé par le promoteur ^a
Le traitement de l'HS évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui présente : <ul style="list-style-type: none">• des abcès et des nodules au nombre minimal de trois;• des lésions dans deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;• une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale de 90 jours.

^aLe critère d'inscription demandé est identique au critère d'inclusion des essais cliniques PIONEER I et II.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique effectuée pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'adalimumab en injection sous-cutanée à raison de 160 mg la semaine 0 et de 80 mg la semaine 2 de la phase d'induction, puis de 40 mg toutes les semaines à compter de quatre semaines après la dose initiale dans le traitement de l'HS chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) de phase 3, comparatifs avec placebo, à double insu et inédits se conforment aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique : PIONEER I (N = 307) et PIONEER II (N = 326). Chacun d'eux se déroule en deux phases : la phase A (12 semaines) durant laquelle les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'adalimumab (160 mg la semaine 0, 80 mg la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4) et du placebo administré selon les mêmes modalités, et la phase B (24 semaines) où les participants sont à nouveau répartis de manière aléatoire, sans égard à la nature du traitement subi durant la phase A, dans les groupes de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines, de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les deux semaines et du placebo semblable. Dans les deux essais cliniques, la phase B fait l'objet d'analyses exploratoires uniquement. Les participants sont des adultes atteints d'HS présentant des lésions dans deux régions distinctes ou plus, dont une de stade Hurley II ou III, et des abcès et nodules inflammatoires au nombre minimal de trois, qui n'ont pas répondu suffisamment à une antibiothérapie orale de trois mois. La répartition aléatoire dans les groupes d'intervention est stratifiée selon le stade Hurley au moment de référence (II ou III) dans les deux essais cliniques et selon l'utilisation d'un antibiotique au début de l'étude (oui ou non) dans l'essai PIONEER II. Le principal paramètre d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients qui manifestent une réponse clinique (HiSCR), laquelle s'entend de la réduction, au terme de 12 semaines de traitement, d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules avec écoulement par rapport au nombre initial. Les essais cliniques se penchent également sur trois paramètres d'intérêt secondaire classés comme suit : (1) la proportion de patients dont le nombre d'abcès et de nodules est de 0, 1 ou 2 parmi le groupe de patients classés de stade Hurley II au moment de référence; (2) la proportion de patients dont la note minimale à l'échelle numérique d'évaluation de la douleur Patient's Global Assessment of Skin Pain (NRS30) au début de l'étude est de trois qui bénéficient d'une diminution minimale de 30 % et d'une unité de la douleur la plus intense (douleur la pire dans les 24 dernières heures); (3) la variation du score de Sartorius modifié (MSS); l'évaluation sous ces angles a lieu la semaine 12. Un grand nombre d'autres paramètres secondaires sont également étudiés dans l'évaluation de l'efficacité. Les deux essais cliniques présentent les résultats pour tous les patients et pour les patients selon qu'ils sont classés de stade Hurley II ou III au début de l'étude. Les principales limites des essais cliniques ont trait au plan d'étude différent et à la disparité des caractéristiques des patients au moment de référence d'une étude à l'autre, à l'absence de validation de nombreux instruments de mesure (en particulier pour ce qui est de la QVLS) ou de détermination de l'écart minimal d'importance clinique pour ces instruments dans l'HS, à l'absence de contrôle de la multiplicité des comparaisons dans les analyses de paramètres secondaires non classés, au taux d'abandon élevé à la phase B des deux essais cliniques et à la brièveté des essais cliniques au vu de la nature chronique de la maladie.

Efficacité

Les principaux paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, précisés dans le protocole de la revue systématique, sont la qualité de vie et l'utilisation de ressources en santé. Les autres aspects d'intérêt dans cette évaluation sont le nombre d'abcès, de nodules, de placards de tissu cicatriciel et de fistules avec écoulement, les infections, les symptômes, la santé mentale/bien-être psychologique, la capacité fonctionnelle ou le rendement, la tâche de l'aidant et l'aggravation de la maladie. Nous nous penchons ici que sur les résultats sur l'efficacité durant la phase A, étant donné que les deux essais cliniques examinent la phase B à des fins exploratoires seulement.

Les essais cliniques PIONEER I et II évaluent la qualité de vie à l'aide des questionnaires Dermatology Life Quality Index (DLQI) et Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HSQoL), considérés les deux comme des

critères d'évaluation secondaires non classés. Le DLQI n'est pas validé dans l'HS; cependant, l'écart minimal d'importance clinique dans diverses affections cutanées serait de 3,3 points (réduction) selon des écrits⁷. La diminution du score DLQI traduit l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS)⁷. Au terme de 12 semaines de traitement à la phase A, le score DLQI moyen dans le groupe de l'adalimumab diminue respectivement de -5,4 et de -5,1 points dans les essais PIONEER I et PIONEER II comparativement à une baisse respective de -2,9 et de -2,3 points dans les groupes du placebo. La différence entre les groupes (c.-à-d. -2,5 points dans l'essai PIONEER I et -2,8 points dans l'essai PIONEER II) est statistiquement significative dans les comparaisons portant sur tous les patients. La différence entre les groupes ne dépasse pas l'écart minimal d'importance clinique dans aucun des groupes de patients (c.-à-d. [redacted]), mais les patients traités par l'adalimumab, qui ont été stratifiés selon [redacted] initialement dans [redacted] présentent [redacted] correspondant à l'écart minimal d'importance clinique (soit, -3,3 points). L'information sur la validité et la fiabilité du questionnaire HSQoL ou sur l'écart minimal d'importance clinique pour cet instrument est limitée, et, lors d'une recherche documentaire sur le sujet, nous n'avons pas repéré de source d'information dans la documentation médicale. Semble-t-il que plus le score est haut, meilleure est la QVLS. Au terme de 12 semaines de traitement, le score HSQoL moyen augmente, par rapport à la valeur initiale, dans les groupes de l'adalimumab ([redacted] points) et du placebo ([redacted] points) des essais cliniques PIONEER I et II. La différence entre les groupes est [redacted] dans les comparaisons portant sur tous les groupes de patients dans l'essai PIONEER I ([redacted] points) et dans l'essai PIONEER II ([redacted] points), et pour ce qui est des patients classés [redacted] ([redacted] points) [redacted] ([redacted] points).

Le questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36) est un paramètre d'intérêt secondaire non classé dans l'essai clinique PIONEER I seulement. Bien que cet instrument ne soit pas précisément validé dans l'HS, en général l'écart minimal d'importance clinique au sommaire de l'état physique comme au sommaire de l'état mental va de 2,5 à 5 points; plus le score est haut, meilleur est l'état de santé. La semaine 12, la variation moyenne du score du sommaire de l'état physique est de +4,2 points chez les patients traités par l'adalimumab comparativement à +1,5 point chez les patients prenant le placebo. La différence entre les groupes ([redacted] points) est [redacted] et dépasse l'écart minimal d'importance clinique. La variation moyenne du score du sommaire de l'état mental est de +2,3 points chez les patients traités par l'adalimumab et de +1,3 point chez les patients prenant le placebo, [redacted] [redacted] points) [redacted]. Quant au score des autres domaines, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative, sauf en ce qui concerne les hauts scores globaux de douleur et de santé en général dans le groupe de l'adalimumab comparativement au groupe du placebo.

Le questionnaire EuroQol Five-Dimensions Health-Related Quality of Life (EQ-5D) est un paramètre d'intérêt secondaire non classé dans l'essai clinique PIONEER II seulement. Il comprend un score global EQ-5D et une échelle visuelle analogique (ÉVA); dans les deux volets, plus le score est haut, meilleur est l'état de santé. Comme c'est le cas d'autres instruments de mesure de la QVLS, le questionnaire EQ-5D n'a pas été validé dans l'HS apparemment, et l'écart minimal d'importance clinique dans ce contexte n'est pas connu, quoique l'on rapporte que la différence d'importance clinique dans le système descriptif va de 0,033 à 0,074. La semaine 12, la différence entre les groupes sur le plan du score global moyen EQ-5D (soit, 0,1 pour toutes les comparaisons) est statistiquement significative pour tous les patients, [redacted] au moment de référence. En ce qui a trait à l'ÉVA EQ-5D, la différence moyenne entre les groupes va de [redacted]

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation de ressources en santé (c.-à-d. consultations médicales, interventions chirurgicales) à l'exception des interventions d'incision et de drainage, lesquelles sont des interventions autorisées selon le protocole de l'essai clinique. Dans l'ensemble, les patients nécessitant des interventions au cours de la phase A (c.-à-d. incision, drainage ou injection intralésionnelle d'acétonide de triamcinolone) sont peu nombreux (≤ 10 patients dans chacun des groupes des deux essais cliniques). Dans ni l'un ni l'autre des essais cliniques PIONEER, la différence entre les groupes sur ce plan n'est statistiquement significative.

Dans les deux essais cliniques PIONEER, le principal paramètre d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients qui manifestent la semaine 12 une réponse clinique (HiSCR), laquelle s'entend de la réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules avec écoulement par rapport au nombre initial. La réponse HiSCR est un critère d'évaluation validé dans l'HS et bien que l'écart minimal d'importance clinique n'ait pas été établi, il est généralement admis que la réduction minimale de 50 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires est pertinente sur le plan clinique et importante pour les patients. Dans toutes les comparaisons (c.-à-d. tous les patients et ceux stratifiés selon le stade Hurley II ou III au moment de référence), la proportion de patients du groupe de l'adalimumab manifestant la réponse HiSCR est statistiquement plus grande que dans le groupe du placebo des deux essais cliniques. L'effet du traitement semble de plus grande ampleur dans l'essai PIONEER II que dans l'essai PIONEER I. Pour ce qui est de tous les patients, la proportion de patients traités par l'adalimumab présentant la réponse HiSCR est de 58,9 % dans l'essai PIONEER II et de 41,8 % dans l'essai PIONEER I, alors que la proportion de patients prenant le placebo qui manifestent cette réponse est du même ordre dans les deux essais, soit 26,0 % et 27,6 %. La différence entre les groupes est de 31,5 % dans l'essai PIONEER II et de 15,9 % dans l'essai PIONEER I. La proportion de patients traités par l'adalimumab qui présentent la réponse HiSCR est déjà statistiquement plus grande la semaine 2 et l'écart demeure statistiquement significatif les semaines 4, 8 et 12 dans les deux essais cliniques.

La proportion de patients dont le nombre d'abcès et de nodules inflammatoires est de 0, 1 ou 2 la semaine 12 de la phase A (premier paramètre d'intérêt secondaire des essais cliniques PIONEER) [redacted]. La différence entre les groupes s'agissant de tous les patients [redacted]. Pour ce qui est d'autres paramètres secondaires non classés (p. ex., proportion de patient présentant une réduction de 50 %, de 70 % ou de 100 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires par rapport au nombre initial, la variation moyenne du nombre initial de lésions selon le type de lésions et la proportion de patients comptant au moins une lésion au début de l'étude chez qui toutes les lésions ont disparu la semaine 12), [redacted].

La variation du MMS en 12 semaines constitue le troisième paramètre d'intérêt secondaire au classement dans les essais cliniques PIONEER. L'indice global est établi d'après l'évaluation des régions touchées, le nombre de lésions et la distance séparant les lésions; plus il est élevé, plus la maladie est grave, et l'écart minimal d'importance clinique est inconnu. Dans [redacted], la différence entre les groupes quant à la variation du MSS en 12 semaines est statistiquement favorable à l'adalimumab dans les comparaisons portant sur tous les patients (c.-à-d. [redacted]).

), alors que dans , la différence entre les groupes .

Le fait que l'ampleur de l'effet de l'adalimumab n'est pas le même dans les deux essais PIONEER peut tenir, en partie, à ce que les caractéristiques des patients au début de l'étude et le plan d'étude varient d'un essai à l'autre. Dans l'essai clinique PIONEER I, la maladie est en général plus grave que dans l'essai PIONEER II comme en témoignent le nombre moyen initial de fistules avec écoulement, le nombre initial d'abcès et de nodules inflammatoires et le score moyen initial de douleur cutanée (NRS), tous plus élevés. D'autre part, les patients de l'essai PIONEER II ont eu la possibilité de poursuivre l'antibiothérapie amorcée avant l'étude (minocycline et doxycycline seulement), alors que ceux de l'essai PIONEER I n'avaient accès qu'à l'antibiothérapie de secours. En outre, toujours dans l'essai PIONEER II, les patients sont stratifiés selon qu'ils sont sous antibiothérapie ou non au moment de référence, et les résultats quant au principal paramètre d'efficacité (réponse HiSCR) sont présentés en fonction de cette stratification. Dans les comparaisons de groupes portant sur tous les patients, l'effet de l'adalimumab est plus grand chez les patients soumis à une antibiothérapie au début de l'étude que chez ceux qui n'étaient pas traités par un antibiotique à ce moment-là (42,6 % contre 28,6 % chez tous les patients, 38,6 % contre 23,5 % chez les patients classés de stade Hurley II et 45,0 % contre 35,7 % chez les patients classés de stade Hurley III). Au cours de la phase A, environ 20 % des patients de l'essai PIONEER II et 6 % des patients de l'essai PIONEER I prennent également de la minocycline ou de la doxycycline. Le clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen du médicament confirme que l'antibiothérapie est efficace dans la prise en charge de l'HS et que cela peut expliquer que l'effet thérapeutique de l'adalimumab ne soit pas le même dans les deux essais cliniques. De plus, il est fort probable que le biomédicament, l'antibiotique topique et l'antibiotique oral cohabiteront dans la prise en charge de l'HS en pratique clinique.

Le paramètre NRS30 (la proportion de patients dont la note à l'échelle numérique d'évaluation de la douleur Patient's Global Assessment of Skin Pain au début de l'étude est ≥ -3 qui bénéficient d'une diminution minimale de 30 % et d'une unité de la douleur la plus intense [douleur la pire dans les 24 dernières heures]) évalué la semaine 12 représente le deuxième paramètre d'intérêt secondaire au classement dans les essais cliniques PIONEER. Durant la phase A, la proportion de patients conformes à ce critère est pour ce qui est de l'adalimumab comparativement au placebo et ce, dès (c.-à-d.).

Dans le protocole de sa revue systématique, le PCEM a prévu d'autres critères d'évaluation de l'efficacité, à savoir le bien-être physique et la santé mentale ainsi que la capacité fonctionnelle et le rendement, des aspects importants aux yeux des patients. D'après les résultats obtenus à l'utilisation de l'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), dans l'essai PIONEER I seulement, le score moyen aux deux sous-échelles de l'anxiété et de la dépression (c.-à-d.).

Les deux essais cliniques PIONEER examinent la capacité fonctionnelle et le rendement à l'aide du Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI: SHP); l'information sur cet instrument est limitée. La variation de la note aux diverses sous-échelles du questionnaire WPAI: SHP en 12 semaines illustre que

(points) (points) dans les essais PIONEER I et PIONEER II.

Quant à l'aggravation de la maladie, les deux essais cliniques PIONEER conviennent que la poussée s'entend de l'augmentation minimale de 25 % des lésions qui doit correspondre à une hausse de deux dans l'absolu. La différence entre les groupes sur le plan de la diminution des poussées se manifestant par des abcès (), par des nodules inflammatoires () ou par des fistules avec écoulement () est dans tous les cas dans les essais PIONEER I et PIONEER II. Pour ce qui est des abcès, la différence entre les groupes quant à la diminution des poussées est () ().

Effets néfastes

Au cours de la phase A, plus de la moitié des patients de chacun des groupes d'intervention ont subi des incidents indésirables (soit, 52,9 % et 57,7 % des patients traités par l'adalimumab et 61,8 % et 66,9 % des patients prenant le placebo des essais PIONEER I et PIONEER II). Les signes et symptômes d'hydradénite, la céphalée et la rhinopharyngite sont les incidents indésirables survenant le plus fréquemment durant le traitement. Dans la phase B, les patients subissent le même genre d'incidents indésirables et en proportion semblable (c.-à-d. dans les groupes soumis à une nouvelle répartition aléatoire des deux essais cliniques). La proportion de patients subissant un incident indésirable grave (soit respectivement 2,0 % et 1,8 % des patients traités par l'adalimumab et 3,3 % et 3,7 % des patients prenant le placebo) et le taux d'abandons pour cause d'effets indésirables (soit respectivement 0,7 % et 2,5 % des patients traités par l'adalimumab et 2,0 % et 4,3 % des patients prenant le placebo) dans les essais cliniques PIONEER I et PIONEER II sont bas durant la phase A. Dans la phase B, les incidents indésirables graves vont de chez les patients traités par l'adalimumab et le taux d'abandons de dans les groupes soumis à nouveau à la répartition aléatoire des deux essais cliniques. Il n'y a pas de décès au cours de la phase A dans ni l'un ni l'autre des essais;

Les incidents indésirables qui revêtent un intérêt particulier sont les réactions au point d'injection, l'hypersensibilité, les infections opportunistes et le risque de tumeurs malignes. Dans la phase A, les réactions au point d'injection se produisent chez les patients traités par l'adalimumab () comparativement aux patients prenant le placebo () dans les essais cliniques PIONEER I et II. Il ne semble pas y avoir de différences liées au traitement dans la proportion de patients manifestant des réactions allergiques ou présentant des infections, et aucun patient n'a été aux prises avec une infection opportuniste ou un incident lié à la tuberculose. Un cancer a été diagnostiqué chez un participant d'un groupe du placebo. Dans la phase B, les réactions au point d'injection se produisent () chez les patients des groupes formés par suite de la nouvelle randomisation ayant été traités le plus longtemps par l'adalimumab (c.-à-d. [administration phase A/administration phase B] placebo/toutes les semaines [PL/TS] et toutes les semaines/toutes les semaines [TS/TS]).

En général, l'innocuité et la tolérabilité de l'adalimumab dans cette indication sont sensiblement les mêmes que dans d'autres indications, à l'exception des signes et des symptômes d'hidradénite rapportés en tant qu'incidents indésirables dans ce groupe de patients (manifestations d'une poussée de la maladie).

Conclusion

Deux ECR de phase 3, comparatifs avec placebo, à double insu et inédits satisfont les critères de sélection établis pour les besoins de la revue systématique : PIONEER I et PIONEER II. Ils constatent que l'adalimumab en 12 semaines de traitement amène une amélioration statistiquement significative de la QVLS mesurée à l'aide des questionnaires DLQI, SF-36 (sommaire physique) et EQ-5D, comparativement au placebo, chez des patients atteints d'HS évolutive modérée ou grave (stade Hurley II ou III). De plus, l'adalimumab est associé à une diminution statistiquement significative des lésions selon le critère HiSCR (diminution minimale de 50 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules avec écoulement par rapport au nombre initial) ainsi qu'à une diminution du nombre de diverses autres lésions et de la douleur cutanée et à une amélioration du MSS. En général, l'ampleur de l'amélioration sur ces plans est suffisante pour être importante en pratique clinique, quoique, à l'exception des paramètres HiSCR et MSS, aucun des autres instruments de mesure n'a été validé chez des patients atteints d'HS. L'effet thérapeutique de l'adalimumab est de plus grande ampleur dans l'essai clinique PIONEER II que dans l'essai PIONEER I, et cette différence s'explique vraisemblablement par l'antibiothérapie concomitante dans l'essai PIONEER II. En général, l'innocuité et la tolérabilité de l'adalimumab dans cette indication sont sensiblement les mêmes que dans d'autres indications, à l'exception des signes et des symptômes d'hidradénite rapportés en tant qu'incidents indésirables dans ce groupe de patients. Les incidents indésirables les plus fréquents dus à l'adalimumab sont les signes et symptômes d'HS, la céphalée et la rhinopharyngite.

SOMMAIRE DU PCEM SUR HUMIRA HS

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	PIONEER I		PIONEER II	
	Adalimumab N = 153	Placébo N = 154	Adalimumab N = 163	Placébo N = 163
Qualité de vie				
DLQI				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	16,3/10,8	16,0/13,1	14,1/9,3	14,8/12,5
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	-5,4 (0,50)	-2,9 (0,50)	-5,1 (0,53)	-2,3 (0,53)
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	-2,5 (-3,8 à -1,1); < 0,001		-2,8 (-4,1 à -1,5); < 0,001	
SF-36 (sommaire état physique)				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	40,0/44,2	39,6/41,2	PI/PI	PI/PI
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	■	■	PI	PI
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	2,7 (0,8 à 4,5); 0,005		s.o.	
SF-36 (sommaire état mental)				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	42,3/44,3	40,9/42,5	PI/PI	PI/PI
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	■	■	PI	PI
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	0,9 (-1,1 à 3,0); 0,370		s.o.	
Score global EQ-5D				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	PI/PI	PI/PI	0,6/■	0,5/■
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	PI	PI	■	■
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	s.o.		■	
ÉVA EQ-5D				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	PI/PI	PI/PI	58,6/■	58,4/■
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	PI	PI	■	■
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	s.o.		■	
Abcès, nodules et fistules avec écoulement				
Pts dont le nombre est 0, 1 ou 2, n (%)	■	■	■	■
Différence en % (IC à 95 %); valeur P	■		■	
Pts présentant réponse HiSCR, n (%)	64 (41,8)	40 (26,0)	96 (58,9)	45 (27,6)
Différence en % (IC à 95 %); valeur P	15,9 (5,3 à 26,5); 0,003		31,5 (20,7 à 42,2); <0,0001	
Score Sartorius modifié				
Moyenne initiale/moyenne semaine 12	151,0/■	146,7/■	107,5/■	122,5/■
Variation moyenne MC dans le groupe (ET)	■	■	■	■
Différence moyenne MC (IC à 95 %); valeur P	■		■	
Symptômes				
NRS30, n (%)	■	■	■	■
Différence en % (IC à 95 %); valeur P	■		■	
Effets néfastes :				
Pts subissant ≥ 1 II, n (%)	81 (53,9)	94 (61,8)	94 (57,7)	109 (66,9)
Pts subissant ≥ 1 IIG, n (%)	3 (2,0)	5 (3,3)	3 (1,8)	6 (3,7)
Pts en ≥ 1 WDAE, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)	0	2 (1,2)
Effets néfastes notables :				
Pts manifestant une réaction au point d'injection, n (%)	■	■	■	■
Pts manifestant une réaction allergique, n (%)	■	■	■	■
Pts présentant une infection, n (%)	38 (24,8)	43 (28,3)	41 (25,2)	53 (32,5)
Pts présentant une infection opportuniste, n	■	■	■	■

SOMMAIRE DU PCEM SUR HUMIRA HS

	PIONEER I		PIONEER II	
	Adalimumab N = 153	Placébo N = 154	Adalimumab N = 163	Placébo N = 163
(%)				
Pts atteints d'un lymphome, n (%)	■	■	■	■
Pts atteints d'un cancer de la peau, sauf mélanome, n (%)	■	■	■	■
Pts atteints d'un autre cancer, n (%)	■	■	■	■

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AN = abcès et nodules inflammatoires; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EQ-5D = questionnaire EuroQol Five-Dimensions Health-Related Quality of Life; ET = erreur type; ÉVA = échelle visuelle analogique; HiSCR = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; NRS30 = échelle de notation numérique de la proportion de patients bénéficiant d'une réduction minimale de 30 % et d'une unité dans la notation de la douleur cutanée, par rapport à la note initiale, selon Patient's Global Assessment of Skin Pain; PI = pas indiqué; Pts = patients; SF-36 = questionnaire Short Form (36) Health Survey; s.o. = sans objet.

Note : Les résultats du tableau sont ceux de tous les patients la semaine 12 de la phase A.

Sources : rapports d'étude clinique M11-313⁸ et M11-810⁹