

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HUMIRA (adalimumab), anti-TNF alpha

Pas d'avantage clinique démontré chez l'adolescent de 13 à 17 ans dans l'arthrite juvénile idiopathique n'ayant pas répondu aux traitements de fond habituels

L'essentiel

- ▶ HUMIRA est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF (*tumor necrosis factor*) α .
- ▶ Il est indiqué en association au méthotrexate dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.
- ▶ L'absence d'étude comparative *versus* ENBREL, autre anti-TNF α ayant la même indication, ne permet pas de situer HUMIRA par rapport à ce médicament.

Indications préexistantes

- HUMIRA était déjà indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la maladie de Crohn.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur et la raideur et de prévenir ou de ralentir l'évolution des lésions articulaires. On utilise des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois des traitements de fond selon la forme de l'AJI, systémique, oligo ou poly-articulaire.
- Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX), notamment dans les formes polyarticulaires sans signes systémiques. D'autres traitements de fond immunosuppresseurs non biologiques dont le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés hors AMM en alternative au MTX.
- En cas d'échec de ces traitements, l'alternative est l'éta nercept (ENBREL), indiqué en monothérapie chez les enfants de 4 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au MTX.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - HUMIRA constitue une alternative à ENBREL dans la prise en charge des AJI chez l'adolescent de 13 à 17 ans. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
 - En l'absence de données comparatives, la place d'HUMIRA par rapport à ENBREL reste à définir.

Données cliniques

- L'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'AJI a été évaluée dans une étude *versus* placebo. Les patients ont été répartis en deux strates : « avec MTX » (précédemment traités par MTX) et « sans MTX » (naïfs de traitement ou arrêt de traitement par MTX avant l'inclusion). Sur les 171 enfants initialement recrutés et traités par HUMIRA en ouvert pendant 16 semaines, seuls 133 sujets répondeurs ont été inclus dans la phase en double-aveugle pour recevoir soit adalimumab 24 mg/m² toutes les 2 semaines, soit un placebo dans chacune des strates.
La proportion de patients ayant une poussée inflammatoire à la semaine 32 (critère principal de l'étude) dans la strate sans MTX a été significativement moins importante dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (13/30, 43,3 % vs 20/28, 71,4 % ; p = 0,031). Dans la strate avec MTX, cette proportion a été significativement moins importante dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo + MTX (14/38, 36,8 % vs 24/37, 64,9 % ; p = 0,015). La démonstration de l'efficacité de l'adalimumab dans l'AJI repose sur les résultats de cette seule étude qui, du fait d'une méthodologie complexe et de la sélection des seuls patients répondeurs, a pu induire une surestimation de son efficacité.
- Dans cette population d'enfants et d'adolescents traités, la tolérance d'HUMIRA a été similaire à celle déjà connue chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections et des réactions au site d'injection. Cependant, dans la population pédiatrique, ces données de tolérance à court terme sont limitées et on ne dispose pas de données de tolérance à long terme.

Conditions particulières de prescription

- Médicament d'exception.
- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.
- Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie et en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HUMIRA est important.
- Dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive, chez l'adolescent âgé de 13 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

