

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HUMIRA (adalimumab), anti-TNF α

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à REMICADE dans la maladie de Crohn de l'enfant à partir de 6 ans

L'essentiel

- ▶ HUMIRA a désormais l'AMM dans la maladie de Crohn active sévère des enfants à partir de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- ▶ En l'absence de données cliniques *versus* le seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab (REMICADE), HUMIRA ne présente pas d'avantage clinique par rapport à REMICADE dans la prise en charge de ces patients.

Indications préexistantes

- HUMIRA avait déjà l'AMM:
 - chez l'enfant, dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ;
 - chez l'adulte, dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylo-arthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent est progressive, par l'association des traitements conventionnels (nutrition, 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) puis, en deuxième intention, par les anti-TNF.
 - Les anti-inflammatoires intestinaux (5-aminosalicylés) constituent la première ligne de traitement des poussées et de prévention des rechutes d'intensité faible à modérée (mésalazine) ou en cas d'atteinte colique (sulfasalazine).
 - Les corticoïdes par voie systémique sont donnés en cas d'échec, dans des formes plus actives ou avec échappement. Ce traitement doit être temporaire pour ne pas compromettre la croissance.
 - Les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine [hors AMM]) ou le méthotrexate [hors AMM] chez les patients résistants ou intolérants à azathioprine / 6-mercaptopurine sont proposés pour faciliter le sevrage en corticoïdes.
 - Un anti-TNF α , l'infliximab (REMICADE), est utilisé à partir de 6 ans dans la maladie de Crohn active sévère en échec aux traitements conventionnels de première intention (5 amino-salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) ou lorsque ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- La chirurgie représente le traitement de dernière ligne.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

Données cliniques

L'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn a été évalué dans une étude composée d'une phase non comparative de 4 semaines (induction) ayant pour but de sélectionner les répondeurs, suivie, chez ces répondeurs, d'une phase randomisée de 48 semaines (entretien), au cours de laquelle étaient comparés en double aveugle deux schémas posologiques d'adalimumab : un schéma dit « faible dose » (non retenu par l'AMM) et un schéma dit « forte dose », retenu par l'AMM.

Les patients devaient être âgés de 6 à 17 ans, avoir une maladie de Crohn confirmée par endoscopie ou imagerie, être naïfs d'anti-TNF α (ou en échec ou intolérants à l'infliximab) et avoir un score PCDAI > 30 (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* : score validé pour l'évaluation de la sévérité de la maladie chez l'enfant) malgré un traitement concomitant par corticostéroïde oral et/ou azathioprine ou 6-mercaptopurine ou méthotrexate.

Sur les 192 enfants inclus dans la phase d'induction, 188 ont intégré la phase de maintien. Parmi ces 188 patients, 43 % avaient un score PCDAI < 40 et 57 % un score PCDAI \geq 40 (correspondant aux stades modéré et sévère respectivement). La rémission clinique était définie par un score PCDAI \leq 10.

- Il n'a pas été observé de différence statistique entre les deux schémas posologiques d'adalimumab sur la proportion de patients ayant une rémission clinique à la semaine 26 (28,4 % dans le groupe faible dose *versus* 38,7 % dans le groupe forte dose) et à la semaine 52 (23,2 % *versus* 33,3 %).
- Des infections ont été observées chez 70,8 % des patients ayant reçu au moins une dose d'adalimumab ; elles ont été graves chez 8,9 % d'entre eux. Des événements graves ont été observés chez 40,1 % des patients, avec en majorité des poussées de la maladie de Crohn (27,1 %).
- Aucune étude n'a comparé l'adalimumab à l'infliximab dans la maladie de Crohn active sévère chez l'enfant et l'adolescent.

Conditions particulières de prescription

Médicament d'exception soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

- Seringue et stylo : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.
- Flacon : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HUMIRA est important dans la maladie de Crohn active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- En l'absence de données cliniques *versus* le seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport à REMICADE.
- 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 ».

