

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HUMIRA (adalimumab) et ENBREL (étanercept), anti-TNF

Traitements de deuxième intention dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate

L'essentiel

- ▶ Deux anti-TNF, HUMIRA et ENBREL qui ont l'AMM en traitement de fond de la forme poly-articulaire évolutive de l'AJI ont désormais l'AMM dans d'autres formes de la maladie :
 - la forme associée aux enthésopathies, à partir de 6 ans pour HUMIRA et à partir de 12 ans pour ENBREL.
 - l'arthrite psoriasique à partir de 6 ans et dans l'oligoarthrite extensive à partir de 2 ans, uniquement pour ENBREL
- ▶ Ce sont des traitements de deuxième intention, prescrits en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate, traitement de fond de référence en première intention.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'AJI fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, associés si besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes) et parfois à un traitement de fond (méthotrexate et biothérapie).
- Dans les formes à évolution poly-articulaire sans signe systémique, le traitement de fond de première intention est le méthotrexate (MTX). En alternative au méthotrexate sont parfois utilisés hors AMM, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine. En cas d'échec du traitement de fond de première intention deux anti-TNF, l'adalimumab et l'étanercept, ont l'AMM chez l'enfant dès l'âge de 2 ans. Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à l'un de ces deux anti-TNF, les alternatives sont l'ajout du MTX si l'anti-TNF était utilisé en monothérapie ou le recours à l'anti-TNF non encore été utilisé ou encore, chez l'enfant de plus de 6 ans, le recours à l'abatacept (ORENCIA) ou au tolicizumab dès l'âge de 2 ans. Dans la forme extensive d'oligoarthrite juvénile, deux biothérapies disposent d'une AMM à partir de l'âge de 2 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate :
 - ENBREL (étanercept), anti-TNF
 - ROACTEMRA (tocilizumab), anti-IL-6
- Dans la forme associée aux enthésopathies, deux anti-TNF, adalimumab et étanercept, ont l'AMM en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel :
 - ENBREL (étanercept) : chez les adolescents à partir de 12 ans
 - HUMIRA (adalimumab) : chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans.
- Dans l'arthrite psoriasique, ENBREL est la seule biothérapie disposant d'une AMM dans cette indication à partir de l'âge de 12 ans.
- **Place des anti-TNF dans la stratégie thérapeutique**
Dans le traitement de l'AJI, ENBREL et HUMIRA sont des traitements de fond de deuxième intention, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
D'une manière générale, en l'absence d'étude versus comparateur actif, la place d'HUMIRA ou d'ENBREL dans la stratégie de prise en charge des différentes catégories d'AJI pour lesquelles ils disposent d'une AMM est difficile à établir.

Données cliniques

- Pour ENBREL, les données d'efficacité dans les 3 nouvelles catégories de l'AJI sont très limitées car issues d'une étude ouverte, de faible niveau de preuve, au cours de laquelle 60 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'une oligoarthritis extensive et 67 patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'une arthrite associée aux enthésopathies ou à une arthrite psoriasique, ont été traités pendant 12 semaines. Le taux de réponse ACR pédiatrique 30 à la semaine 12 (critère principal) a été de 88,6%, IC 95% [81,6 ; 93,6] pour les trois types d'AJI confondus (89,7% [78,8 ; 96,1] chez ceux atteints d'oligoarthrite extensive, 93,1% [77,2 ; 99,2] pour l'arthrite psoriasique et 83,3% [67,2 ; 93,6] pour l'arthrite associée aux enthésopathies). Son efficacité n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 12 ans dans l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique et chez les moins de 2 ans dans l'oligoarthrite extensive.
- Pour HUMIRA, l'extension de l'AMM dans l'arthrite associée aux enthésopathies repose sur une étude versus placebo, randomisée en double aveugle pendant 12 semaines, suivie d'une phase d'extension ouverte ayant inclus 46 patients âgés de 6 à 17 ans. Une réduction moyenne de -62,6% a été observée chez les patients traités par HUMIRA par rapport à -11,6% chez les patients recevant le placebo, $p = 0,039$ sur le critère d'évaluation principal de l'efficacité qui était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite entre l'inclusion et la semaine 12. L'analyse per protocole de sensibilité n'a pas confirmé le résultat de l'analyse en intention de traiter. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les critères secondaires tels que la réponse selon les critères ACR pédiatriques. Il n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans dans la forme à enthésopathies.
- Pour ces 2 médicaments, les résultats de tolérance, certes limités, n'ont mis en évidence aucun événement indésirable nouveau.

Conditions particulières de prescription

Médicaments d'exception

Prescription initiale hospitalière annuelle.

HUMIRA : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et hépatologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.

ENBREL : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Intérêt du médicament

- Dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire, le service médical rendu* par ENBREL et HUMIRA est important.
- Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, le service médical rendu* par ENBREL est modéré.
- Dans le traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies, le service médical rendu* par HUMIRA est important.
- Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital et en pharmacie de ville.

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base des avis de la Commission de la transparence du 1^{er} avril et 17 juin 2015 (CT-14088 et CT-14261) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 collectivité.

** 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 »