

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**HUMIRA** (adalimumab), anti-TNF alpha**Pas d'avantage clinique démontré chez l'enfant de 4 à 12 ans dans l'arthrite juvénile idiopathique n'ayant pas répondu aux traitements de fond habituels****L'essentiel**

- ▶ HUMIRA est désormais indiqué dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire évolutive de l'enfant âgé de 4 à 12 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
- ▶ Il doit être associé au méthotrexate, mais peut être utilisé seul lorsque le méthotrexate est inadapté ou mal supporté.
- ▶ En l'absence d'étude comparative, sa place par rapport à ENBREL (étanercept), qui a la même indication, n'est pas établie.

Indications préexistantes

- HUMIRA était déjà indiqué :
 - chez l'enfant, dans l'AJI à partir de 13 ans ;
 - 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

- Le traitement de l'AJI vise à lutter contre l'inflammation, soulager la douleur et la raideur et prévenir ou ralentir l'évolution des lésions articulaires. On utilise des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, infiltrations intra-articulaires de corticoïdes) et parfois des traitements de fond, selon la forme de l'AJI : oligo ou poly-articulaire ou systémique.
- Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX), notamment dans les formes polyarticulaires sans signes systémiques. D'autres traitements de fond 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'étanercept (ENBREL), indiqué en monothérapie chez les enfants de 4 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante ou intolérance au MTX.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
HUMIRA constitue une alternative à ENBREL dans la prise en charge des AJI, mais en l'absence de données comparatives, sa place par rapport à ENBREL reste à définir.
 - La réponse clinique semble habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
 - La présentation HUMIRA 40 mg/0,8 mL est adaptée aux enfants âgés de moins de 13 ans.

Données cliniques

La démonstration de l'efficacité de l'adalimumab repose sur les résultats du sous-groupe des enfants âgés de 4 à 12 ans d'une étude portant sur des enfants âgés de 4 à 17 ans. Dans cette étude, l'adalimumab (24 mg/m² toutes les 2 semaines) a été évalué chez des enfants ayant une AJI, répartis en deux strates : précédemment traités par MTX (« avec MTX ») et naïfs de traitement ou dont le MTX avait été arrêté avant l'inclusion (« sans MTX »). Les enfants inclus dans la phase en double aveugle *versus* placebo étaient les 133 sujets répondeurs sur les 171 enfants initialement recrutés et traités par HUMIRA en ouvert pendant 16 semaines.

- La proportion de patients ayant une poussée inflammatoire à la 32^{ème} semaine de traitement (critère principal) a été plus faible avec l'adalimumab qu'avec le placebo dans la strate sans MTX (13/30, 43,3 % *versus* 20/28, 71,4 % ; p = 0,031) et dans la strate avec MTX, (14/38, 36,8 % *versus* 24/37, 64,9 % ; p = 0,015).

La sélection des seuls patients répondeurs a pu induire une surestimation de l'efficacité de l'adalimumab.

Des données de suivi, issues d'analyses intermédiaires à plus de 3 ans, sont disponibles, mais sur de faibles effectifs. Elles suggèrent le maintien de l'efficacité d'HUMIRA.

- Dans la population pédiatrique, 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 les réactions au site d'injection. On ne dispose pas de données de tolérance à long terme.

Conditions particulières de prescription

Médicament d'exception.

Médicament soumis 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'enfant âgé de 4 à 12 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 ».

