

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HUMIRA (adalimumab), anti-TNF

Pas d'avantage clinique démontré dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère, réfractaire au traitement conventionnel

L'essentiel

- ▶ HUMIRA a désormais l'AMM dans la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère en cas de réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
- ▶ En l'absence d'étude comparative, sa place par rapport à REMICADE n'est pas établie.

Indications préexistantes

- HUMIRA était déjà indiqué :
 - chez l'enfant : dans l'arthrite juvénile idiopathique à partir de 4 ans.
 - chez l'adulte : dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la maladie de Crohn.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.
- La prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive. Elle repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5-aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs.
 - En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements est utilisé l'infliximab (REMICADE, autre anti-TNF), ou la ciclosporine (mais celle-ci ne dispose pas d'une AMM dans cette indication).
 - La chirurgie est parfois nécessaire du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou devant des complications de la maladie.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

HUMIRA représente une alternative à REMICADE lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé, c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères de RCH, réfractaires aux traitements conventionnels incluant corticoïdes et immunosuppresseurs.

Compte tenu des données d'efficacité disponibles, le traitement par HUMIRA ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans les 2 à 8 semaines. Les données de tolérance à long terme sont limitées. Comme pour REMICADE, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'adalimumab à la ciclosporine.

Données cliniques

L'adalimumab dans la RCH a été évalué principalement dans deux études randomisées en double aveugle *versus* placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) étaient autorisées.

- Dans une étude, chez 576 patients, deux schémas de doses d'adalimumab (160 mg à S0, 80 à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 80 mg à S0, puis 40 mg toutes les 2 semaines) ont été comparés au placebo pendant 8 semaines. A S8, le pourcentage de rémission clinique (score Mayo ≤ 2 et aucun sous-score individuel > 1) a été plus élevé avec l'adalimumab 160/80/40 mg qu'avec le placebo (18,5 % vs 9,2 % ; $p = 0,031$), mais cette différence (9,3 % [0,9 ; 17,6]) est modeste. Ce pourcentage n'a pas été différent entre l'adalimumab 80/40 mg et le placebo.
- Dans une étude, chez 518 patients, l'adalimumab (160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines) a été comparé au placebo pendant 52 semaines après stratification selon l'utilisation préalable d'un anti-TNF.
 - Le pourcentage de rémission clinique (score Mayo ≤ 2 et aucun sous-score individuel > 1) a été plus élevé avec l'adalimumab qu'avec le placebo :
 - à S8, 16,5 % *versus* 9,3 %, soit une différence de 7,2 % (IC 95 % [1,2 ; 12,9], $p = 0,019$).
 - à S52, 17,3 % *versus* 8,5 %, soit une différence de 8,8 % (IC 95 % [2,8 ; 14,5], $p = 0,004$).
 - à la fois à S8 et à S52, 8,5 % *versus* 4,1 %, soit une différence de 4,4 % (IC 95 % [0,1 ; 8,6], $p = 0,047$).
 - Chez les patients naïfs de traitement par anti-TNF (59 %), le pourcentage de rémission clinique a été plus élevé avec l'adalimumab qu'avec le placebo à S8 (21,3 % *versus* 11 %, soit une différence de 10,3 %, $p = 0,017$) et à S52 (différence de 9,6 %, $p = 0,029$). Chez les patients préalablement traités par anti-TNF (41 %), le pourcentage de patients en rémission clinique n'a pas été différent entre l'adalimumab et le placebo à S8 (critère principal).
 - Des analyses exploratoires sont en faveur de l'effet prédictif d'une réponse clinique précoce (S2 ou S8) sur la rémission clinique à la semaine S52. Il est donc recommandé de ne pas poursuivre le traitement par adalimumab chez les patients n'ayant pas répondu entre 2 et 8 semaines.
- Les infections graves ont concerné 4 % des patients traités par adalimumab et les pathologies tumorales 1 %.

Conditions particulières de prescription

Médicament d'exception.

Médicament soumis à prescription 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.
- HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère, intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).
- 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 ».

