

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 active modérée de l'adulte

L'essentiel

- ▶ HUMIRA a désormais l'AMM dans la maladie de Crohn active *modérée*, chez les adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- ▶ 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 et la maladie de Crohn ;
 - 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

- Le choix du traitement tient compte de la localisation des lésions et de la sévérité des symptômes, de la présence de complications, des facteurs de risque de récurrence (fréquence des poussées, mauvaise réponse aux traitements antérieurs, etc.).
 - L'induction de la rémission fait appel à une corticothérapie d'action iléale, rectale ou systémique, à l'azathioprine voire, en cas d'intolérance ou d'échec, aux anti-TNF α .
 - La plupart des malades tirent bénéfice d'un traitement d'entretien continu et prolongé visant à diminuer la fréquence des rechutes et à limiter la progression des lésions (perforations, sténoses...). Dans les formes actives modérées de la maladie de Crohn, ce traitement fait appel à une corticothérapie. Les immunosuppresseurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine [hors AMM]) ou le méthotrexate [hors AMM], en association aux corticoïdes, constituent une option thérapeutique.
 - Les anti-TNF α peuvent être utilisés chez les patients ayant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Leur rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Chez les adultes ayant une forme active modérée à sévère de maladie de Crohn, HUMIRA est un médicament de deuxième intention destiné aux patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Données cliniques

L'adalimumab a été comparé au placebo dans quatre études (deux d'induction de la rémission clinique et deux de maintien de cette rémission) ayant inclus des adultes atteints de maladie de Crohn au stade sévère ou modéré, diagnostiquée depuis au moins 4 mois et naïfs ou non de traitement par anti-TNF α .

Le sous-groupe des patients de ces quatre études ayant une forme modérée de la maladie de Crohn a été étudié. Les résultats présentés n'ont qu'un caractère exploratoire puisqu'ils portent sur des sous-groupes constitués *a posteriori* et non d'une stratification avant randomisation en fonction de la sévérité de la maladie de Crohn.

- Dans les deux études d'induction, la proportion de patients avec une forme modérée de maladie de Crohn en rémission clinique après 4 semaines de traitement a été plus élevée avec l'adalimumab qu'avec le placebo : 37,2 % *versus* 17,4 % ($p = 0,018$) dans une étude et 32,0 % *versus* 9,9 % ($p < 0,001$) dans l'autre étude.
Dans une étude de maintien de la rémission clinique, la proportion de patients en rémission à la semaine 56 a été plus élevée avec l'adalimumab qu'avec le placebo : 37,7 %, 48,1 % et 14,7 % respectivement avec adalimumab 40 mg/2 semaines, adalimumab 40 mg/semaine et placebo. Les effectifs de l'autre étude de maintien de la rémission (35 patients) sont trop faibles pour en présenter les résultats.
- Dans le groupe adalimumab des études de maintien de la rémission clinique, les réactions au site d'injection et les infections opportunistes étaient les effets indésirables les plus fréquents.
- Aucune étude n'a comparé l'adalimumab à l'infliximab dans la maladie de Crohn.

Conditions particulières de prescription

Médicament d'exception soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HUMIRA est important dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- 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 ».

