

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

En deuxième intention dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

L'essentiel

- ▶ Deux anti-TNF, HUMIRA et ENBREL, ont l'AMM en traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire évolutive, chez l'enfant dès l'âge de 2 ans et l'adolescent.
- ▶ 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.

Indications préexistantes

- HUMIRA avait déjà l'AMM chez l'enfant dans le psoriasis à partir de 6 ans et chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.
- ENBREL avait déjà l'AMM chez l'enfant et l'adolescent : dans la maladie de Crohn et, chez l'adulte : dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'AJI a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur et la raideur articulaire et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il 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.
 - Le traitement de fond de première intention est le méthotrexate (MTX), notamment dans les formes à évolution poly-articulaire sans signe systémique. En alternative au méthotrexate sont parfois utilisés, hors AMM, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine, mais leur efficacité dans l'AJI poly-articulaire chez l'enfant n'est pas étayée.
 - 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 dans les formes polyarticulaires évolutives.
 - 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, le recours à l'anti-TNF non encore utilisé ou encore, chez l'enfant de plus de 6 ans, le recours à l'abatacept (ORENCIA).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans l'AJI poly-articulaire évolutive des patients âgés de 2 à 17 ans, ENBREL et HUMIRA sont des traitements de fond de deuxième intention, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

HUMIRA doit être utilisé de préférence en association au méthotrexate, mais peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque sa poursuite est inadaptée.

Données cliniques

- Pour HUMIRA, l'extension de l'AMM dans l'AJI aux enfants dès l'âge de 2 ans repose sur l'analyse intermédiaire d'une étude non comparative de 32 enfants atteints d'AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active, co-traités par méthotrexate (71,9 %), corticoïdes (43,8 %) et AINS (31,3 %).
 - L'analyse de la tolérance (objectif principal) après une durée d'exposition médiane à HUMIRA de 266 jours a montré que des événements indésirables (EI) ont été rapportés par 27 patients, dont :
 - 8 ont eu des EI considérés par l'investigateur comme possiblement (laryngite, pharyngite virale, infection respiratoire haute, fièvre) ou probablement (réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, cystite, rash cutané) liés au traitement.
 - 5 ont eu des EI graves, dont un (diabète sucré) a nécessité une hospitalisation.
 - 4 ont eu des EI sévères (uvéïte, otite moyenne, diabète sucré et arthrite).
 - 25 ont eu des infections, le plus souvent d'intensité légère à modérée.
 - 2 ont eu des réactions et des douleurs au site d'injection.
 - Des améliorations des différents scores des articulations, de l'état de santé et de la qualité de vie ont été observées à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.
- Pour ENBREL, l'extension de l'AMM dans l'AJI aux enfants dès l'âge de 2 ans repose sur une étude ouverte durant 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 liée à l'enthésite ou à une arthrite psoriasique, ont été traités 12 semaines.

Dans ces trois types d'AJI, les taux de réponse ACR Pedi 30 à 12 semaines (critère principal) ont été plus élevés que ceux attendus dans cette population. Un suivi est en cours pour évaluer la tolérance à long terme.

Conditions particulières de prescription

- Médicaments d'exception.
- Médicaments soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
 - HUMIRA : prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie (uniquement pour la forme seringue et stylo), pédiatrie et médecine interne.
 - ENBREL : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne, pédiatrie et dermatologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ENBREL et HUMIRA est important dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant dès l'âge de 2 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond, en association au méthotrexate.
- En l'absence de données cliniques *versus* le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport à ENBREL.

* 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 ».

