

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HUMIRA (adalimumab), immunosuppresseur anti- TNF α

 **En association au méthotrexate, intérêt clinique modéré et progrès thérapeutique mineur dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant (2 à 17 ans), en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.**

L'essentiel

- ▶ HUMIRA a l'AMM dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo dans une population restreinte de l'AMM, chez des patients ayant une uvéite associée à une arthrite juvénile idiopathique en échec aux corticoïdes et en association au méthotrexate
- ▶ Le progrès thérapeutique est mineur, notamment en raison des incertitudes sur la quantité d'effet en raison des biais et des faiblesses méthodologiques des études et de l'absence de données à long terme.

Indications préexistantes*

Les spécialités HUMIRA ont d'autres indications : dans l'uvéite chez l'adulte, en rhumatologie, en gastroentérologie et en dermatologie (voir le détail des indications dans le RCP).

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des uvéites, en particulier les uvéites antérieures chroniques non infectieuses associées à une arthrite juvénile idiopathique, fait appel en premier lieu à la corticothérapie par voie topique voire systémique lorsque le risque d'engagement du pronostic visuel est élevé. Un traitement immunosuppresseur conventionnel (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine ...) peut être instauré après échec du traitement par corticoïde, ou en cas d'intolérance. Ces médicaments sont utilisés hors AMM dans cette indication. Après échec ou intolérance d'un traitement par corticothérapie et immunosuppresseur, il est habituellement fait recours aux anti-TNF α , adalimumab ou infliximab.

- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

HUMIRA est un traitement de 3^{ème} intention, en association au méthotrexate et aux corticoïdes, chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent atteints d'une uvéite antérieure chronique non infectieuse, associée à une arthrite juvénile idiopathique, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

En l'absence de données cliniques spécifiques, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- L'adalimumab a été évalué dans 2 études versus placebo, randomisées, en double aveugle chez des patients âgés de 2 à 17 ans ayant une uvéite active associée à une arthrite juvénile idiopathique et en échec à la corticothérapie locale et au méthotrexate (0,3 à 0,6 mg/kg, sans dépasser 25 mg) une fois par semaine depuis au moins 3 mois. Au cours des études, les traitements par corticoïdes (topiques ou systémiques) et par méthotrexate ont été maintenus.

Une première étude devant se dérouler sur 18 mois et inclure 114 patients a été arrêtée prématurément suite aux résultats de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole qui a concerné 90 patients (randomisation 2 :1). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 87 jours dans le groupe placebo et de 353 jours dans le groupe adalimumab. Un nombre élevé de violations majeures au protocole a été observé. Le critère de jugement principal a été le délai de survenue de la rechute, critère composite prenant en compte :

- le score inflammatoire du segment antérieur (score Tyndall) après au moins 3 mois de traitement et/ou
- l'utilisation de traitements concomitants et/ou
- l'arrêt intermittent ou continu du traitement à l'étude (adalimumab/placebo) sur une période cumulée de plus de 4 semaines.

Le délai médian avant survenue de la rechute a été plus long avec l'adalimumab qu'avec le placebo ($p < 0,001$). Il a été de 24,1 semaines dans le groupe placebo et n'a pu être estimé dans le groupe adalimumab en raison du faible nombre de sujets en rechute dans ce groupe. Le pourcentage de patients en rechute a été de 26,7 % dans le groupe adalimumab et de 60 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

La deuxième étude a montré la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant eu une réponse au traitement définie par une diminution du score de Tyndall ≥ 30 % et une absence d'aggravation à l'examen à la lampe à fente (56 % versus 20 %, $p = 0,038$). Cette étude a un niveau de preuve plus faible en raison du faible nombre de patients inclus ($n = 32$) et d'une évaluation à court terme (2 mois).

- Le profil de tolérance de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite est similaire à celui observé dans les autres indications.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière annuelle.
- Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastro entérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HUMIRA est modéré dans sa nouvelle indication.
- HUMIRA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de ces patients.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 juin 2018 (CT-16820) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »