



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

**ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable**  
**B/4 flacons (CIP : 358 517.1)**

**ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**B/4 flacons et 4 seringues (CIP : 360 649.9)**

**ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie**  
**B/4 seringues pré-remplies et 8 tampons alcoolisés (CIP : 377 191.0)**

**ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique**  
**B/4 flacons (CIP : 376 841.1)**

**ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable**  
**B/4 flacons (CIP : 365 858.5)**

**ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**B/4 flacons et 4 seringues (CIP : 365 862.2)**

**ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie**  
**B/4 seringues pré-remplies et 8 tampons alcoolisés (CIP : 377 195.6)**

**ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli**  
**B/4 stylos pré-remplis (CIP : 396 052.2)**

**Laboratoire PFIZER**

etanercept

Code ATC : L04AB01 (anti-TNF)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Médicament d'exception

Date des AMM (procédure centralisée)

ENBREL 25 mg et 50 mg, solutions injectables en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006  
ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique :  
4 août 2006

ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 28 avril 2005

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 3 février 2000

Date des derniers rectificatifs d'AMM :

24/08/2011 – Extension de la tranche d'âge concernée en pédiatrie (à partir de 2 ans au lieu de 4 ans précédemment dans l'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et à partir de 6 ans dans l'indication psoriasis (précédemment 8 ans).

Motif de la demande :

- Modification des conditions d'inscription dans l'indication arthrite juvénile idiopathique (AJI) pour les spécialités dosées à 25 mg. L'indication a été élargie aux enfants à partir de 2 ans.
- Modification des conditions d'inscription dans l'indication psoriasis de l'enfant. L'indication a été élargie aux enfants à partir de 6 ans.
- Mise à jour de la Fiche d'information thérapeutique

Ces modifications s'accompagnent de la mise à disposition d'une nouvelle présentation (modification du solvant et dosage plus faible) réservée à l'usage pédiatrique qui fait l'objet d'un avis distinct.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

étanercept

### 1.2. Indications

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (uniquement les présentations dosées à 25 mg)

Ancien libellé :

« Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans. »

Nouveau libellé faisant l'objet de la demande :

« Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant à **partir de 2 ans** et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. »

Psoriasis en plaques de l'enfant

Ancien libellé :

« Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »

Nouveau libellé faisant l'objet de la demande :

« Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de **6 ans** et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »

Autres indications non concernées par cette évaluation :

« Polyarthrite rhumatoïde

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

### Spondylarthrite ankylosante

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

### Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

## **1.3. Posologie**

« Le traitement par ENBREL doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis en plaques de l'adulte ou du psoriasis en plaques de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée aux patients traités par Enbrel.

### ***Population pédiatrique***

#### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (2 ans et plus)**

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (**au maximum 25 mg par injection**) après reconstitution d'Enbrel dans 1 ml de solvant, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

**Le dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.**

**Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine.**

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

#### **Psoriasis en plaques de l'enfant (6 ans et plus)**

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Pour les autres indications chez l'adulte déjà évaluées par la commission, se référer au RCP.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	:	Immunosuppresseurs
L04A	:	Immunosuppresseurs
L04AB	:	Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF $\alpha$ )
L04AB01	:	Etanercept

### 2.2. Arthrite juvénile idiopathique

#### Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Un seul autre anti-TNF est indiqué à partir de 4 ans dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique : HUMIRA (adalimumab).

**Tableau 1 : Tableau comparatif Humira<sup>®</sup> et Enbrel<sup>®</sup> dans l'AJI polyarticulaire**

	Humira <sup>®</sup>	Enbrel <sup>®</sup>
<b>Indication AJI</b>	- AJI polyarticulaire active - <b>4 à 17 ans</b> - En cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. <ul style="list-style-type: none"> <li>• en association avec MTX</li> <li>• en monothérapie (sans MTX) en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée.</li> </ul>	- AJI polyarticulaire active - <b>2 à 17 ans</b> - En cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au MTX <ul style="list-style-type: none"> <li>• en monothérapie (sans MTX)</li> </ul>
<b>Voie d'administration</b>	Sous-cutanée	Sous-cutanée
<b>Posologie</b>	De 4 à 12 ans : 24 mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle (maximum de 40 mg) toutes les deux semaines, Pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans, 40 mg toutes les 2 semaines,	0,4 mg/ kg 2 fois par semaine (25 mg maximum par injection)

#### Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments ayant une AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique :

- ORENCIA (abatacept) : immunosuppresseur sélectif agissant par modulation sélective de la costimulation des Lymphocytes T est également indiqué en association au méthotrexate dans le traitement de l'AJI polyarticulaire de l'enfant **à partir de 6 ans** qui n'a pas répondu à un traitement de fond incluant au moins un anti-TNF (SMR important et ASMR V dans la stratégie avis de la Commission de la Transparence du 05 janvier 2011).
- ROACTEMRA (tocilizumab) dispose d'une AMM dans l'AJI systémique **à partir de 2 ans** et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence
- le méthotrexate (MTX); spécialités METHOTREXATE BELLON, METOJECT, LEDERTHREXATE<sup>®</sup> indiquées dans l'AJI polyarticulaire, sans précision d'âge.
- Corticothérapie locale (HEXATRIONE)

### 2.3. Psoriasis en plaques

#### Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ENBREL est le seul anti-TNF indiqué dans le traitement du psoriasis chez l'enfant.

#### Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments systémiques utilisés dans le psoriasis chez l'enfant :

- ciclosporine (aucune précision sur l'âge).
- le méthotrexate est utilisé hors AMM.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### Contexte :

Plusieurs présentations de la spécialité ENBREL ont une AMM et sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables :

- ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable
- ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
- ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
- ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique
- ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable
- ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable
- ENBREL 50 mg solution injectable en seringue pré-remplie
- ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Les spécialités ENBREL dosées à 25 mg ont obtenu une AMM européenne en pédiatrie : depuis 2000<sup>1</sup> dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 4 ans et depuis 2008<sup>1</sup> dans le psoriasis en plaques sévère dès l'âge de 8 ans.

Une présentation à 25 mg spécifiquement réservée à l'usage pédiatrique a obtenu une AMM le 4 août 2006 et est inscrite sur la liste des spécialités remboursables depuis un avis favorable du 18 octobre 2006 : ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique. Cette présentation contient de l'alcool benzylique. Or, le Comité Pédiatrique de l'EMA (European Medicine Agency) a émis des réserves concernant l'utilisation de l'alcool benzylique suite à plusieurs cas d'effets indésirables graves (incluant des dysfonctionnements du système nerveux central, coma et décès) chez des nouveau-nés prématurés ayant été exposés à de l'alcool benzylique par voie intraveineuse (à des doses d'environ 99 à 404 mg/kg) contenu dans des médicaments administrés par voie intraveineuse.

A noter que dans le RCP actuel il était indiqué qu'Enbrel ne doit pas être administré chez les prématurés ou les nouveau-nés à terme car le solvant contient de l'alcool benzylique.

Les spécialités à 50 mg disposent d'une AMM chez l'enfant uniquement dans le psoriasis.

Après avoir développé une nouvelle présentation pédiatrique dénuée d'alcool benzylique (dont le solvant est uniquement de l'eau pour préparation injectable) et contenant une dose d'éta nercept plus faible (10 mg) adaptée aux patients de faible poids, le laboratoire sollicite l'inscription de cette nouvelle présentation pédiatrique ainsi que la modification des conditions d'inscription (extension à l'enfant de 2 ans dans l'AJI et 6 ans dans le psoriasis) pour les spécialités dosées à 25 mg et extension à 6 ans dans le psoriasis pour les spécialités dosées à 50 mg.

En pratique, la forme à 10 mg est destinée à remplacer la présentation pour usage pédiatrique actuelle (ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique) qui contient de l'alcool benzylique. Pour les patients pédiatriques nécessitant des doses plus élevées d'éta nercept, la présentation actuellement disponible et dénuée d'alcool benzylique mais non réservée à l'usage pédiatrique : ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pourra être utilisée.

Dans le psoriasis, la dose maximale autorisée chez l'enfant étant de 50 mg par injection, la présentation ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli qui a l'AMM dans le psoriasis de l'enfant (AMM du 16 juillet 2009) et est dénuée d'alcool benzylique pourra donc être utilisée chez certains patients.

<sup>1</sup> Date d'AMM de la 1<sup>ère</sup> présentation disponible ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable

### 3.1. Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Aucun essai clinique n'a évalué l'efficacité de l'éтанercept chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans cette tranche d'âge. Les données de tolérance sont issues d'un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans atteints d'AJI polyarticulaire ou systémique. Ce registre avait pour objectif d'évaluer la tolérance de l'éтанercept seul ou associé au MTX versus le MTX, ouvert, pendant 3 ans.

Une analyse post hoc (de faible qualité méthodologique) en sous-groupe a été réalisée chez les patients âgés de 2 à 3 ans atteints d'AJI polyarticulaire (n = 39). Le pourcentage d'événements indésirables (hors infections) a été de 22,02 pour 100 patients-année avec le MTX de 0 avec l'éтанercept seul et de 4,22 pour 100 patients-année avec l'éтанercept/MTX. Aucune infection « médicalement importante »<sup>2</sup> n'a été rapportée chez les patients de moins de 4 ans. Cependant, dans la population globale de l'étude, le taux ajusté d'infections « médicalement importante » a été de 1,29 pour 100 patients-années dans le groupe MTX, 1,78 pour 100 patients-années dans le groupe éتانercept et de 2,05 pour 100 patients-années dans le groupe éتانercept/ MTX.

Chez les patients de moins de 4 ans, 2 événements indésirables graves ont été rapportés : un cas de syndrome néphrotique chez une fille de 2 ans traités par MTX puis éتانercept/MTX et une poussée d'arthrite chez une fille de 2 ans traitée par éتانercept/MTX considérée comme non liée au traitement.

En ce qui concerne les arrêts de traitement pour EI, un patient de 4 ans a arrêté le traitement en raison de vomissements. Aucun décès n'a été répertorié.

Depuis le 2 février 2009, 121 événements indésirables ont été rapportés dans le cadre du suivi de pharmacovigilance chez des enfants de moins de 4 ans traités par éتانercept dont 4 cas d'overdose accidentelle :

- 2 dues à un professionnel de santé
- 1 dû à l'utilisation d'une seringue pré-remplie plutôt que de la forme pédiatrique de l'éتانercept
- 1 dû à la prise par un enfant du stylo pré-rempli d'éتانercept de son père.

En conséquence, le RCP a été modifié pour indiquer que la seringue pré-remplie et le stylo pré-rempli ne sont pas adaptés pour des patients de moins de 62,5 kg.

Deux enfants de moins de 4 ans atteints d'AJI sont décédés :

- une fille de 2 ans atteinte d'une maladie interstitielle des poumons est décédée d'une septicémie 3 mois après l'arrêt de l'éتانercept ;
- une fille de 3 ans avec des antécédents de convulsions infantiles et d'infection du tractus respiratoire est décédée d'une hémorragie cérébrale ; elle avait été hospitalisée pour une encéphalopathie hypoxique-ischémique, un œdème cérébral secondaire et crise convulsive et a eu une hémorragie cérébrale subarachnoïde le même jour.

Les informations données n'ont pas permis de déterminer le rôle de l'éتانercept dans ces événements.

Autre événement grave :

- Une leucémie lymphoïde aiguë a été diagnostiquée chez un garçon de 3 ½ ans ayant reçu moins de 12 doses d'éتانercept (la durée précise du traitement est inconnue). Le patient a été traité par chimiothérapie ; l'évolution est inconnue. Les raisons de l'instauration de l'éتانercept sont inconnues.

Une analyse en sous-groupe des données du registre allemand<sup>3</sup> de l'AJI a été réalisée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'éتانercept chez des enfants de moins de 4 ans atteints d'AJI ; 25 patients, dont 10 avec une AJI non systémique, ont été identifiés et avaient une durée moyenne d'exposition à l'éتانercept de 19 mois. Dans ce sous-groupe, 2

<sup>2</sup> Le protocole prévoyait de collecter les infections médicalement importantes, les infections non sérieuses n'étaient pas collectées.

<sup>3</sup> Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. Rheumatol Int. 2008;28:1031-4

événements indésirables (varicelle et fièvre) ont été rapportés ; aucun événement indésirable grave ni arrêt de traitement pour événement indésirable n'a été rapporté.

### **3.2. Psoriasis en plaques**

En 2008, lors de l'AMM initiale, les données avaient été considérées comme insuffisantes pour obtenir une AMM chez les patients de moins de 8 ans.

Depuis des données de suivi à 96 semaines de l'étude initiale ayant inclus des patients âgés de 4 à 17 ans sont disponibles.

Une analyse en sous-groupe des résultats de l'étude initiale relative aux patients d'âge compris entre 6 et 7 ans a été réalisée.

Dix-sept (17) patients âgés de 6 ou 7 ans ont été inclus dans cette analyse : 3 patients étaient âgés de 4 ans, 4 de 5 ans, 3 de 6 ans, 7 de 7 ans.

Durant la période de 12 semaines en double aveugle, un pourcentage plus important de patients âgés de 6 à 7 ans dans le groupe etanercept (73%) a atteint une réponse PASI 75 à 12 semaines comparativement au groupe placebo (17%). Compte tenu de la faible taille de l'échantillon, il n'a pas été possible de réaliser des analyses statistiques pertinentes.

Pendant la période ouverte au cours de laquelle tous les patients ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) d'etanercept, 14 patients âgés de 6 à 7 ans ont été suivis. Les réponses PASI 75 ont été maintenues : 69 % à S 96 chez les 6-7 ans. Aucun événement indésirable grave (y compris infection) ni arrêt du traitement pour événement indésirable n'a été rapporté.

Le suivi ouvert se poursuit (jusqu'à 264 semaines).

Chez les enfants âgés de 6 à 8 ans, un seul cas de surdosage accidentel a été rapporté. Parmi les cas de pharmacovigilance rapportés chez les patients âgés de  $\leq$  8 ans ayant été traités par etanercept toutes indications confondues, 7 rapports ont fait état de décès et 2 de cancers. Les 2 cas de cancers étaient des leucémies lymphoïdes aiguës, intervenues chez des patients traités par etanercept à l'âge de 3 et 7 ans.

En date du 2 février 2010, 181 événements indésirables avaient été spontanément rapportés (69 cas confirmés médicalement) chez des patients âgés de 18 ans ou moins (tranche d'âge de 6 ans à 17 ans ; âge moyen et médian de 14 ans) qui avaient reçu de l'etanercept dans le traitement du psoriasis. Les événements rapportés étaient similaires à ceux rapportés dans la population globale de patients traités par etanercept. Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient des cas de zona et d'infections virales (3 événements rapportés pour chaque type). Les événements indésirables non graves les plus fréquemment rapportés étaient des cas de psoriasis, des douleurs au site d'injection, d'aggravation de la maladie psoriasique et d'inefficacité du traitement. Aucun cas de décès ou de tumeur maligne n'a été rapporté parmi les patients pédiatriques atteints de psoriasis.

Parmi les événements rapportés chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis, quatre (4) dont un (1) grave et trois (3) non graves sont survenus chez des enfants âgés de  $\leq$  8 ans. Un enfant de 8 ans ayant reçu de l'etanercept pour le traitement d'un psoriasis et d'une arthropathie psoriasique a ressenti environ 3 à 4 mois plus tard, des douleurs neuropathiques et des dysesthésies. Le traitement par etanercept a été arrêté et la patiente a été traitée avec du tocophérol et de la gabapantine. Au moment où le rapport a été réalisé, la patiente ne s'était toujours pas remise. Par ailleurs, la fillette a également eu une réaction au site d'injection.

Les rapports d'événements indésirables non graves mentionnaient également, un cas de « non-efficacité du traitement » chez un enfant âgé de 6 ans, un cas de « non-efficacité du traitement et d'infection rénale » chez un enfant de 7 ans et un cas de « dermatite atopique » chez un enfant de 7 ans.

### 3.3. Autres modifications du RCP

Des modifications ont été apportées aux conditions de conservation pour toutes les présentations (à l'exception de ENBREL 10 mg poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique et des présentations 50 mg poudre non commercialisées) : « ENBREL peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximum de 4 semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. ENBREL doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur. »

### 3.4. Conclusion

La mise à disposition d'une nouvelle présentation réservée à l'usage pédiatrique dénuée d'alcool benzylique, permettant l'administration d'une dose plus faible d'éтанercept (10 mg) a permis d'étendre l'utilisation d'ENBREL aux enfants de faible poids et vise à limiter l'exposition des enfants à l'alcool benzylique conformément aux recommandations du comité pédiatrique de l'EMA.

#### Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

L'indication de l'éтанercept dans l'AJI a été étendue aux enfants âgés de moins de 4 ans (2 et 3 ans) bien que les données d'efficacité et de tolérance soient limitées dans cette tranche d'âge. L'EMA a considéré que les données disponibles issues d'un registre ouvert étaient, malgré leurs limites, en faveur d'une efficacité et tolérance similaires de l'éтанercept chez les enfants de moins de 4 ans et de plus de 4 ans. Les données de pharmacovigilance disponibles et celles du registre allemand n'ont pas mis en évidence de signal de tolérance chez les patients de moins de 4 ans.

Un suivi systématique des enfants de moins de 4 ans atteints d'AJI et traités l'éтанercept à partir des 3 registres disponibles (allemand, suédois [ARTIS], et anglais [BSPAR]), concernant en particulier le risque infectieux, les cancers et la vaccination a toutefois été demandé par l'EMA.

#### Psoriasis

Malgré leurs limites liées principalement au faible nombre de patients inclus, les résultats d'analyses en sous groupes, réalisées chez 17 patients âgés de 6 à 7 ans dans l'étude initiale ayant déjà été évaluée par la commission et de l'extension ouverte à 96 semaines de cette étude, ont suggéré l'efficacité de l'éтанercept dans le traitement du psoriasis chez les patients de 6 à 7 ans.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

L'extension de l'indication aux enfants à partir de 2 ans au lieu de 4 ans dans l'AJI et à partir de 6 ans au lieu de 8 ans dans le psoriasis n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes du SMR et de l'ASMR d'ENBREL.

### 4.1. Arthrite juvénile idiopathique chez les patients âgés de 2 à 3 ans :

#### Service médical rendu

L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines<sup>4</sup>.

Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

ENBREL est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont un traitement de deuxième intention (après échec du méthotrexate).

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication **est important**.

#### Amélioration du service médical rendu

L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 2 et 3 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate (ASMR II attribuée en 2002).

#### Stratégie thérapeutique<sup>4, 5, 6</sup>

Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF, adalimumab et étanercept, sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond :

- chez les enfants à partir de 2 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au MTX (ENBREL – étanercept),
- chez les enfants à partir de 4 ans ayant eu une réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond classiques (HUMIRA – adalimumab).

#### Place d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique :

4 C. Job deslandre, AM Prieur. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

5 Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology 2001 ; 40 (11) : 1309-12

6 Hashkes PJ, Laxer RM et al. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294 : 1671-84

ENBREL constitue une alternative à HUMIRA dans la prise en charge des AJI. Cependant, compte tenu des données disponibles, les tranches d'âge susceptibles d'être traitées par ces 2 anti-TNF sont différentes : dès l'âge de 2 ans pour ENBREL et à partir de 4 ans pour HUMIRA.

#### Population cible

Compte tenu de l'extension de l'indication dans l'AJI aux enfants à partir de 2 ans, la population cible additionnelle est représentée par les patients âgés de 2 à 3 ans atteints d'AJI en échec du MTX. La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants<sup>7</sup>.

Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1er janvier 2012, 1,5 million d'enfants âgés de 2 à 3 ans. La population de patients âgés de 2 à 3 ans atteinte d'arthrite juvénile idiopathique serait donc comprise entre 300 et 450. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible d'ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique en échec du MTX chez les enfants âgés de 2 à 3 ans serait au maximum de 40 enfants.

## **4.2. Psoriasis en plaques chez les enfants âgés de 6 à 7 ans**

### Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Ces spécialités ont un effet symptomatique suspensif.

Dans la population correspondant à l'extension d'indication (6-7 ans) comme dans la population des 8-17 ans, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison d'une efficacité modérée et d'une incertitude sur la tolérance à long terme (infections opportunistes, risque carcinogène).

Ces spécialités sont des traitements de seconde intention, après échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication pour la population concernée.

Le service médical rendu par les spécialités ENBREL **est modéré** chez l'enfant à partir de 6 ans dans l'extension d'indication.

### Amélioration du service médical rendu

L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 6 et 7 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge du psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie (ASMR IV attribuée en 2009).

### Stratégie thérapeutique

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

---

7 C.Job deslandre , AM Prieur. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des agents biologiques (étanercept, infliximab, adalimumab, ustékinumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate, en dépit de ses effets indésirables hépatiques graves, constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab, ustékinumab), doivent être réservées aux formes sévères de psoriasis en plaques en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

#### Place d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique

Chez l'enfant à partir de 6 ans ayant un psoriasis en plaques sévère chronique, ENBREL (étanercept) est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

#### Population cible

La population cible d'ENBREL correspondant à l'extension d'indication est définie par les patients âgés de 6 à 7 ans atteints de psoriasis en plaques sévère en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1er janvier 2012, 1,5 million d'enfants âgés de 6 à 7 ans.

A partir des données épidémiologiques disponibles<sup>8,9,10</sup>, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez les 6-7 ans est de l'ordre de 0,5% (0,41% chez les enfants âgés de 6 ans et de 0,56% chez ceux âgés de 7ans) ; soit une population de l'ordre de 7400 enfants.

Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70%<sup>11,12,13,14</sup> des cas de psoriasis soit 4 070 à 5 180 enfants de 6 à 7 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère chez l'enfant, cependant, il peut être admis, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5% (20% de formes modérées et sévères selon des données de la littérature<sup>15,16</sup> et 2,3% des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 200 à 260 enfants.

---

<sup>8</sup> CPMP guideline on clinical investigation of medicinal product indicated for the treatment of psoriasis (2004)

<sup>9</sup> Guilhou JJ et Bessis D. Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie, Encyclopédie Médico-chirurgicale (2002) 98-190 A-10

10 Augustin M. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br Journal of Dermatology 2010 ; 162(3):633-636

11 Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence : evaluation of demographic and clinical features. PediatricsInternational 2006 ; 48 : 526-30

12 Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. International Journal of Dermatology 2004 ; 43 : 654-58

13 Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. JEAVD 2007 ; 21 : 762-65

14 Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. Nouvel. Dermatol. 2004 ; 23: 13-6

15 Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49(2) : S57-61

De même, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients atteints de psoriasis en échec aux autres thérapies, y compris les traitements systémiques et la photothérapie.

Au total, la population cible des enfants âgés de 6 -7 ans atteints de psoriasis en plaques sévère susceptible d'être traitée par ENBREL serait au maximum de 260 enfants.

### **4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles tranches d'âge concernées dans l'arthrite juvénile idiopathique et le psoriasis.

4.3.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.3.2 Taux de remboursement : 65%

4.3.3 Médicament d'exception.

4.3.4 Demande de données post-inscription

La Commission de la Transparence souhaite que les données de suivi à long terme sur la tolérance d'ENBREL chez les enfants de 2 à 3 ans traités pour AJI et de 6 à 7 ans traités pour un psoriasis lui soient transmises. Ces données peuvent être recueillies dans le cadre des registres prévus dans le plan de gestion des risques.