

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

2 octobre 2013

**ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon**

Boîte de 4 (CIP : 34009 216 763 2 7)

**ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable en flacon**

Boîte de 4 (CIP 34009 358 517 1 0)

**ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable flacon + seringue**

Boîte de 4 (CIP 34009 360 649 9 7)

**ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 4 (CIP 34009 377 191 0 0)

**ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique**

Boîte de 4 (CIP 34009 376 841 1 8)

**ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable en flacon**

Boîte de 4 (CIP 34009 365 858 5 0)

**ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable flacon + seringue**

Boîte de 4 (CIP 34009 365 862 2 2)

**ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 4 (CIP 34009 377 195 6 8)

**ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo prérempli**

Boîte de 4 (CIP 34009 396 052 2 7)

Laboratoire PFIZER

DCI	étanercept
Code ATC (2012)	L04AB01 (immunosuppresseurs, inhibiteurs du TNF- $\alpha$ )
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)

Indication(s)  
concernée(s)

**« 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.

**Arthrite juvénile idiopathique**

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

**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 de l'adulte**

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.

**Psoriasis en plaques de l'enfant**

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.»

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (centralisée) :</p> <p>ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon : 29 juin 2011</p> <p>ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable en flacon : 17 décembre 2001</p> <p>ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 4 août 2006</p> <p>ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 3 février 2000</p> <p>ENBREL 25 mg et 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006</p> <p>ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable et poudre pour solution injectable en flacon : 28 avril 2005</p> <p>ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 16 juillet 2009</p> <p>Rectificatif : modification du libellé de l'indication arthrite juvénile chronique : 31 juillet 2012</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.</p> <p>Médicament d'exception</p>

Classement ATC	<p>2012</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L04 Immunosuppresseurs</p> <p>L04A Immunosuppresseurs</p> <p>L04AB Anti TNF-<math>\alpha</math></p> <p>L04AB01 Etanercept</p>
----------------	---

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité ENBREL réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/09/2008 par arrêté publié au JO du 29/04/2009 pour toutes les présentations à l'exception de :

- la présentation ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo prérempli BT/4 (CIP: 34009 396 052 2 7) inscrite par arrêté publié au JO du 01/01/2010,
- la présentation ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon B/4 (CIP : 34009 216 763 2 7) inscrite par arrêté publié au JO du 18/04/2013.

### Rappel des évaluations précédentes :

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

En date du 4 février 2009 : Renouvellement d'inscription :

Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire - Rhumatisme psoriasique - Spondylarthrite ankylosante – Psoriasis en plaque de l'adulte :

Service médical rendu **important**.

En date du 11 avril 2012 :

- Modification des conditions d'inscription :

- Arthrite juvénile idiopathique (AJI) chez les patients âgés de 2 à 3 ans : service médical rendu **important**.
- Psoriasis en plaques chez les enfants à partir de 6 ans : service médical rendu **modéré**

- Inscription de ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon : service médical rendu **important** dans l'AJI et **modéré** dans le psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

Depuis l'avis de la Commission de la Transparence en date du 11 avril 2012, le libellé de l'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique a fait l'objet d'une modification et distingue désormais les entités suivantes, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate :

- chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent :

- la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif),
- l'oligoarthrite extensive,

- chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans :

- l'arthrite liée à l'enthésite,
- l'arthrite psoriasique.

Cette variation s'inscrit dans le cadre de la classification ILAR (International League of Associations for Rheumatology) et permet de préciser le type d'AJI relevant d'un traitement par étanercept.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- Polyarthrite rhumatoïde<sup>1</sup>

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.

- Arthrite juvénile idiopathique<sup>2</sup>

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

<sup>1</sup> Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg

<sup>2</sup> Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg, et flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

#### Ancien libellé :

« Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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. »

- Rhumatisme psoriasique<sup>1</sup>

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<sup>1</sup>

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

- Psoriasis en plaques de l'adulte<sup>1</sup>

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 (voir rubrique 5.1).

- Psoriasis en plaques de l'enfant<sup>2</sup>

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.

## 03.2 Posologie

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

ENBREL est disponible en dosages de 10, 25 et de 50 mg.

### Posologie

#### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

#### Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est 25 mg d'ENBREL administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administré une fois par semaine.

#### Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être

poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par ENBREL 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 même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

#### Populations particulières

##### Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

##### Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

#### Population pédiatrique

##### Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. 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 de 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 (voir rubrique 5.1).

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.

##### 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.

#### Mode d'administration

ENBREL est administré par injection sous-cutanée. ENBREL poudre pour solution doit être reconstitué dans 1 ml de solvant avant utilisation (voir rubrique 6.6 du RCP). Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'ENBREL sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'ENBREL".

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Etudes demandées par la commission de la transparence

- Etude d'observation des pratiques de prise en charge et de leur impact chez les polyarthrites rhumatoïdes de l'adulte (étude CORPUS-PR), les arthrites juvéniles idiopathiques actives (CORPUS-AJI) et les spondylarthropathies (CORPUS-SPA) en France.

Cette étude de type cohorte exposé-non exposé, menée à la demande de la Direction générale de la Santé, a débuté en France en février 2007. Elle avait pour objectifs, à partir d'une cohorte de patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrite chronique juvénile polyarticulaire ou une spondylarthropathie, de :

- décrire les modalités de prescription d'ENBREL et les caractéristiques des patients traités ;
- évaluer l'impact du traitement sur la progression de la maladie, la qualité de vie des patients et d'évaluer le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'évènements indésirables à long terme ;
- décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et de services de santé.

Un premier rapport incluant les résultats de la 1<sup>ère</sup> année d'inclusion (février 2007- février 2008) avait été adressé à la HAS en février 2009. Les résultats indiquaient principalement que, malgré les efforts de sensibilisation et de relances réalisés pour stimuler la participation à l'étude auprès des rhumatologues et des internistes, le taux de participation était faible (<10%) et les inclusions en deçà des objectifs initialement fixés dans le protocole.

En effet, seuls 291 (24,3% de l'effectif annuel prévu) patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 124 (35,4%) atteints de spondylarthropathie et 24 (16%) patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été effectivement inclus au cours de la 1<sup>ère</sup> année.

De plus, le taux d'exposition aux biothérapies constaté au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'inclusion était faible (environ 9% dans la PR et 30% dans la spondylarthropathie) et non représentatif de l'utilisation présumée de ces produits dans ces indications.

Ainsi, au vu des premiers résultats de l'étude CORPUS et compte tenu :

- de la faible participation des praticiens spécialistes concernés ;
- des difficultés d'interprétation des données de l'étude au vu des sérieux doutes sur la représentativité des patients inclus ;
- du fait qu'il n'aurait pas été possible d'individualiser les résultats par produit ;

La Commission a alerté le Comité Economique des Produits de Santé qui a acté la suppression des engagements des laboratoires concernés vis-à-vis du CEPS sur la réalisation de l'étude. En avril 2010 les laboratoires ont décidé de ne pas poursuivre l'étude CORPUS et les investigateurs ont été officiellement informés de la clôture anticipée de l'étude en août 2010, avec arrêt des inclusions et des suivis à réception du courrier.

- Etude dans le traitement du psoriasis en plaques (étude PSOBIOTEQ) :

Dans son avis du 02 mars 2005, la Commission de la transparence a souhaité la mise en place d'une cohorte représentative de patients adultes traités en France par ENBREL et RAPTIVA pour un psoriasis en plaques. Cette étude avec un suivi d'au moins 5 ans avait pour objectif de préciser le profil exact des populations traitées et d'évaluer le bénéfice du traitement dans le temps et dans la vraie vie et devait être réalisée conjointement pour ENBREL et RAPTIVA, selon une méthodologie et un protocole similaires. Avec la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de RAPTIVA et l'arrivée de nouvelles biothérapies, la Commission a précisé que cette étude devait être réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA et STELARA.

La Commission souhaitait disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

Cette étude nommée Pso-TEQ dont le protocole a été validé par la Commission le 15 octobre 2008 a finalement été rapprochée avec l'accord du CEPS, d'une étude portée par des dermatologues et épidémiologistes académiques et soutenue par l'ANSM qui avait pour objectif général l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité des biothérapies en vie réelle dans le traitement du psoriasis (étude Psobio) pour finalement devenir l'étude PSOBIOTEQ.

L'étude PSOBIOTEQ est en cours et le bilan global des inclusions à janvier 2013 est de 200 patients inclus (dont 66 patients exposés à des biothérapies dont 16 sous étanercept).

La période d'inclusion est de 3 ans, soit jusqu'à juillet 2015 (avec un minimum de 2 636 inclusions attendues).

#### 4.1.2 Polyarthrite rhumatoïde

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- Trois essais cliniques randomisés, comparatifs, en double aveugle :
  - Etude COMET : étanercept (ETN) + méthotrexate (MTX) versus MTX en monothérapie dans le traitement des PR précoces : données à 1 an<sup>3</sup> et à 2 ans<sup>4</sup>.
  - Etude PRESERVE : une période en ouvert de 36 semaines avec ETN + MTX suivie d'une période en double aveugle de 52 semaines avec ETN + MTX (2 schémas thérapeutiques) et MTX + placebo dans la PR active modérée<sup>5</sup>.
  - Etude PRIZE : une phase en ouvert de 52 semaines avec ETN + MTX dans la PR précoce suivie d'une phase randomisée en double aveugle de stratégie d'allègement thérapeutique (étude en cours, résultats de la phase 1 de l'étude).
- Une étude ouverte d'extension à 1 an de l'étude TEMPO (ETN ou MTX ou ETN+MTX pendant 3 ans) chez des patients ayant une PR active avérée en échec de DMARDS<sup>6,7</sup>.
- 4 méta-analyses<sup>8,9,10,11</sup> et une revue Cochrane<sup>12</sup>.

<sup>3</sup> Emery P et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *The Lancet* 2008 ;372:375-82.

<sup>4</sup> Emery P et al. Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-Year Clinical and Radiographic Results With Combination Etanercept–Methotrexate Therapy Versus Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis A Two-Year, Double-Blind, Randomized Study. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62:674-82.

<sup>5</sup> Smolen JS et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2013 ;381:918-29.

<sup>6</sup> van der Heijde D et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:182-188.

<sup>7</sup> van der Heijde D et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68:1113-8.

<sup>8</sup> Kalle J et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLOS One* 2012;7:e30275.

<sup>9</sup> Orme ME et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics: Targets and Therapy* 2012;6:429–64.

<sup>10</sup> Pierresnard A et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine*, 2013;80:386-92.

<sup>11</sup> Salliot C et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266-71.

- 5 registres :
  - Registre italien LOHREN (données de suivi validées jusqu'à 36 mois)<sup>13</sup>
  - Registre italien GISEA (suivi sur 4 ans)<sup>14</sup>
  - Registre danois DANBIO (suivi sur 8 ans)<sup>15</sup>
  - Registre espagnol BIOBADASER (suivi sur 10 ans)<sup>16</sup>
  - Registre américain RADIUS (suivi sur 5 ans)<sup>17</sup>

Ces données confirment les données déjà disponibles.

### 4.1.3 Arthrite juvénile idiopathique

A l'appui de sa demande de modification du libellé de l'indication arthrite juvénile idiopathique, le laboratoire a soumis les résultats de deux études :

- Une étude ouverte (0881A1-3338-WW) en 2 phases (Phase 1 de 12 semaines et phase 2 de 84 semaines) a évalué le bénéfice clinique et la tolérance d'ENBREL chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'une oligoarthritis extensive et chez des patients âgés de 12 à 17 ans avec une arthrite liée à l'enthésite ou une arthrite psoriasique. La seconde phase est en cours avec comme objectif principal la tolérance à long terme de l'éta nercept. Cette étude a mis en évidence que :
  - l'éta nercept était efficace dans les 3 formes d'AJI,
  - les taux de réponse ACR Pedi 30 à 12 semaines (critère principal) étaient plus importants que ceux retrouvés dans le groupe placebo contrôle historique et comparables au groupe contrôle actif (éta nercept) historique,
  - les résultats des critères secondaires d'évaluation étaient en ligne avec les résultats sur le critère principal,

Le profil de tolérance ne différait pas de celui des essais précédents avec éta nercept. Le profil d'immunogénicité correspondait à celui observé dans les essais précédents avec éta nercept.

- Une extension en ouvert de l'étude 20021618 évaluant la tolérance d'ENBREL jusqu'à 10 ans chez 58 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire (polyarthrite, pauciarthritis, forme systémique). Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté lors du suivi.

Ces données confirment les données déjà disponibles.

---

<sup>12</sup> Singh JA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). The Cochrane Library 2010.

<sup>13</sup> Marchesoni A et al. TNF- $\alpha$  Antagonist Survival Rate in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Observed under Conditions of Standard Clinical Practice. N.Y. Acad Sci 2009;1173: 837–46,.

<sup>14</sup> Iannone F et al. and Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritides (GISEA). Long term Retention of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitor Therapy in a Large Italian Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis from the GISEA Registry: An Appraisal of Predictors. J Rheumatol 2012;39:1179-84.

<sup>15</sup> Lund Hetland M et al. Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab Results From Eight Years of Surveillance of Clinical Practice in the Nationwide Danish DANBIO Registry. Arthritis & Rheumatism 2010;62:22-32.

<sup>16</sup> Gómez-Reino JJ et al, on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Ann Rheum Dis 2012 ;71:382-5.

<sup>17</sup> Markenson JA et al. Persistence with Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observations from the RADIUS Registry. The Journal of Rheumatology 2011;38:1273-81.

#### 4.1.4 Rhumatisme psoriasique

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- Une étude randomisée, en double aveugle de comparaison de deux schémas posologiques d'étanercept : 50mgx2/semaine versus 50mgx1/semaine sur les manifestations cutanées du psoriasis chez des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique sur une période de 12 semaines (PRESTA)<sup>18</sup>,
- Deux études de qualité de vie : une analyse post hoc de l'étude PRESTA<sup>19</sup> et une étude MEASE<sup>20</sup>,
- Quatre études observationnelles menées en Italie<sup>21,22</sup> au Canada<sup>23</sup> et au Danemark<sup>24</sup>.

Ces données confirment les données déjà disponibles.

#### 4.1.5 Spondylarthrite ankylosante

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante (SA) active sévère et avancée (SPINE)<sup>25</sup>.
- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez les patients ayant une spondylarthrite avec enthésite réfractaire du talon (HEEL)<sup>26</sup>.
- Une étude, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus sulfasalazine chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active et en échec à au moins un AINS pendant plus de 3 mois (ASCEND)<sup>27</sup>.
- Une étude ouverte, randomisée, contrôlée versus sulfasalazine pendant 48 semaines chez des patients présentant des lésions inflammatoires actives rachidiennes et/ou sacro-iliaques à l'IRM<sup>28</sup>.

---

<sup>18</sup> Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 2;340:c147

<sup>19</sup> Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *JEADV* 2012; 26; 1436–43.

<sup>20</sup> Mease PJ et al. Arthritis Patient-reported Outcomes in a Randomized Trial of Etanercept in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37;1221-27.

<sup>21</sup> Lubrano E et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve-month observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 80-84.

<sup>22</sup> Esposito M et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents, Etanercept and Adalimumab, in Elderly Patients Affected by Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Long-Term Study. *Dermatology* 2012;225:312-9.

<sup>23</sup> Gladman DD et al. Effectiveness and Safety of Etanercept in Patients with Psoriatic Arthritis in a Canadian Clinical Practice Setting: The REPARÉ Trial. *J Rheumatol* 2011;38;1355-62.

<sup>24</sup> Glintborg B et al. Results From the Nationwide Danish DANBIO Registry Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis & rheumatism* 2011; 63:382–90.

<sup>25</sup> Dougados M et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.

<sup>26</sup> Dougados M et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebocontrolled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430–35.

<sup>27</sup> Braun J et al. Clinical Efficacy and Safety of Etanercept Versus Sulfasalazine in Patients With Ankylosing Spondylitis. A Randomized, Double-Blind Trial. *Arthritis & rheumatism* 2011; 63:1543–51.

<sup>28</sup> Song IH et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590–96.

- Une étude ouverte, non comparative, de la corrélation entre réponse clinique, taux sériques d'éтанercept et détection d'anticorps anti-étanercept chez des patients ayant une SA<sup>29</sup>.
- Une étude d'extension sur 12 semaines de l'étude SPINE<sup>30</sup>
- Une étude d'extension en ouvert de 168 semaines de l'étude DAVIS, essai multicentrique randomisé en double aveugle chez des patients souffrant de SA<sup>31</sup>.
- Une étude d'extension sur 96 semaines de l'étude CALIN<sup>32</sup>, essai multicentrique européen randomisé contrôlé versus placebo en double aveugle de 12 semaines chez des patients atteints de SA active.
- Une étude d'extension sur 156 semaines de l'étude CALIN<sup>33</sup>.

Ces données confirment les données déjà disponibles.

#### 4.1.6 Psoriasis en plaques de l'adulte

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- Une étude randomisée, en double-aveugle de comparaison de deux schémas posologiques d'éтанercept 50mgx1/semaine pendant 24 semaines et éтанercept 50x2/semaine pendant 12 semaines suivi par une dose de 50mgx1/semaine pendant 12 semaines supplémentaires, en association avec des traitements topiques si nécessaire, sur les atteintes cutanées des patients avec un psoriasis modéré à sévère (PRISTINE)<sup>34</sup>.
- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pendant 12 semaines, avec un suivi en ouvert jusqu'à la semaine 24 dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu chez des patients avec un psoriasis en plaques modéré à sévère (BAGEL)<sup>35</sup>.
- Une étude ouverte, randomisée dans le psoriasis unguéal chez des patients avec un psoriasis en plaques modéré à sévère (NAIL)<sup>36</sup>.
- Une étude ouverte, randomisée, de comparaison de l'éтанercept en traitement continu versus un traitement intermittent pendant 54 semaines chez des patients atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère (CRYSTEL)<sup>37</sup>.
- Une étude d'extension en ouvert à partir de 2 études pivots d'éтанercept dans le psoriasis modéré à sévère (LEONARDI)<sup>38</sup>.

Ces données confirment les données déjà disponibles.

<sup>29</sup> de Vries MK et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531–35.

<sup>30</sup> Dougados M et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology* 2012;51:1687-96.

<sup>31</sup> Davis JC et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67;346-52.

<sup>32</sup> Dijkmans B et al. Etanercept in the Long term Treatment of Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36;1256-64.

<sup>33</sup> Martín-Mola E et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 238-45.

<sup>34</sup> Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatol Treatment*. 2013;24:169-78..

<sup>35</sup> Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:86-92.

<sup>36</sup> Ortonne JP et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *British J Dermatol*, 2013 ;168:1080-7.

<sup>37</sup> Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev. Dermatol* 2008;3(6):657-665.

<sup>38</sup> Leonardi C et al. Long-term safety and efficacy of Étanercept in patients with psoriasis: an open label study..*Journal of Drugs in Dermatology* 2010;9:928-37.

### 4.1.7 Psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent

Dans cette indication, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (5 PSUR couvrant la période du 3 février 2007 au 2 février 2012). Sur cette période, l'exposition cumulée est estimée à 2 025 488 patients-années.

► Le laboratoire a fourni des données observationnelles issues de registres portant sur la tolérance à long terme des anti-TNF incluant l'étanercept : registre hollandais DREAM<sup>39</sup>, registre britannique BSRBR<sup>40,41</sup>, registre LOHREN<sup>42</sup>, registre RATIO<sup>43,44,45</sup>, registre RABBIT<sup>46</sup>, registre suédois ARTIS<sup>47,48</sup>.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

#### **Paragraphe mises en garde et précautions d'emploi :**

- Concernant les infections graves, ajout d'une mention sur la tuberculose et les infections opportunistes, incluant les infections fongiques invasives.
- L'utilisation de l'étanercept chez les patients atteints d'hépatite alcoolique n'est pas recommandée.
- Les informations concernant les pathologies malignes ont été précisées et mises à jour sur la base des dernières données disponibles.
- Précision portant sur la présence de latex dans la composition des capuchons des stylos pré-remplis.
- Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes traités par anti-TNF incluant ENBREL®. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

<sup>39</sup> van Dartel SA et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:895-900.

<sup>40</sup> Galloway JB et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011 ;50:124-31.

<sup>41</sup> Dixon WG et al. Specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010 ;69:522-8.

<sup>42</sup> Favalli EG et al. Serious infections during anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009 ;8:266-73.

<sup>43</sup> Tubach F et al. Risk of Tuberculosis Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60: 1884-94.

<sup>44</sup> Salmon-Ceron D et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.

<sup>45</sup> Mariette X et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.

<sup>46</sup> Strangfeld A et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-Agents. *JAMA* 2009 ;301:737-44.

<sup>47</sup> Askling J et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68:648-53.

<sup>48</sup> Askling J et al. Cancer Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies Does the Risk Change With the Time Since Start of Treatment? *Arthritis & rheumatism* 2009;60:3180-9.

- Risque d'hypoglycémie chez les patients traités pour un diabète.
- Cas rapportés de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

#### **Paragraphe interactions :**

- L'administration concomitante de l'abatacept et d'ENBREL n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'évènements indésirables graves, sans bénéfice clinique supplémentaire démontré.

#### **Paragraphe effets indésirables :**

- Ajout des effets suivants : psoriasis (première atteinte ou aggravation), éruption psoriasiforme, maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire), syndrome d'activation macrophagique, vascularite systémique (incluant la vascularite positive aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles), syndrome de Stevens Johnson, Syndrome de Lyell (très rare), érythème polymorphe, cancer cutané non mélanomateux, carcinome à cellules de Merkel, infections parasitaires et opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes et mycobactériennes atypiques et à légionelle), uvéite, et hépatite auto-immune.

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

## **04.3 Données d'utilisation/de prescription**

Selon les données DOREMA/EPPM (Automne 2012), ENBREL a fait l'objet de 53 318 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas leur analyse.

## **04.4 Stratégie thérapeutique**

Les données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte :

#### **▮ Polyarthrite rhumatoïde<sup>49,50</sup>**

- Traitement de 2<sup>nde</sup> intention, seul ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.
- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde et en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

#### **▮ Arthrite juvénile idiopathique<sup>51</sup>**

Traitement de 2<sup>nde</sup> intention en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante du méthotrexate, qui est le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention.

#### **▮ Rhumatisme psoriasique<sup>52,53,54</sup>**

Traitement de 2<sup>nde</sup> intention du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte, chez les patients avec une atteinte axiale ou périphérique en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

<sup>49</sup> Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69:964-75.

<sup>50</sup> SFR. Recommandations d'Utilisation des Anti-TNFα au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde. Actualisation 2007.

<sup>51</sup> Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins. Arthrite juvénile idiopathique. 2009

<sup>52</sup> Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007.

<sup>53</sup> European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012; 71:4-12.

<sup>54</sup> Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis published online 24 Oct 2008.

### ▀ **Spondylarthrite ankylosante**<sup>52,55, 56</sup>

Dans la spondylarthrite ankylosante sévère active, traitement de 2<sup>nd</sup>e intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

### ▀ **Psoriasis en plaques de l'adulte**<sup>57,58,59</sup>

Chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques sévère, traitement de 2<sup>nd</sup>e intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

### ▀ **Psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent**

Traitement de 2<sup>nd</sup>e intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 4 février 2009 et la dernière évaluation le 11 avril 2012 par la Commission, la place de ENBREL dans les stratégies thérapeutiques n'a pas été modifiée.

---

<sup>55</sup> 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896–904.

<sup>56</sup> 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 905–908.

<sup>57</sup> British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. British Journal of Dermatology 2009; 16: 987–1019.

<sup>58</sup> Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update. Journal of the German Society of Dermatology (JDDG) 10 (Suppl. 2): S1–S95. 2012.

<sup>59</sup> Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV. October 2009, volume 23, supplement 2.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 4 février 2009 et du 11 avril 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### ► Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les anti-TNF dont ENBREL (étanercept) sont employés en seconde intention, seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

Les anti-TNF dont ENBREL (étanercept) peuvent également être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde et également en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### ► Arthrite juvénile idiopathique

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

ENBREL (étanercept) est un traitement de seconde intention en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante du méthotrexate, qui est le traitement de fond de première intention.

Il existe une autre alternative thérapeutique : l'adalimumab (HUMIRA).

#### ► Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

ENBREL (étanercept) est un traitement de seconde intention dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte, chez les patients avec une atteinte axiale ou périphérique en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### ► Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Dans la spondylarthrite ankylosante sévère active, ENBREL (étanercept) est un traitement de seconde intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

### ▀ Psoriasis en plaques de l'adulte

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique suspensif et de recours.

Chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques sévère, ENBREL (étanercept) est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

### ▀ Psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent

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 des enfants et adolescents qui en sont atteints.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement symptomatique suspensif.

ENBREL (étanercept) est un traitement de 2<sup>nde</sup> intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ENBREL reste :**

- **important** dans les indications de l'AMM : polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques de l'adulte,
- **modéré** dans l'indication de l'AMM du psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM pour les indications suivantes :**

### **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.

### **Arthrite juvénile idiopathique**

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

### **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**

Traitement du psoriasis en plaques grave chronique de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie ;

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.

### **► Taux de remboursement proposé : 65 %**

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

ENBB10239 – Novembre 2013 - <sup>®</sup> tous droits réservés Pfizer. © Pfizer SAS au capital de 38 200 euros.  
RCS Paris 433 623 550 – Locataire gérant de Pfizer Holding France