

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 03 juin 2015

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 17 juin 2015 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

étanercept

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 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 pré-remplie

Boîte de 4 (CIP 34009 377 195 6 8)

ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boîte de 4 (CIP 34009 396 052 2 7)

Laboratoire PFIZER

¹ Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

Code ATC (2014)	L04AB01 (immunosuppresseurs, inhibiteurs du TNF- α)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Traitement 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.</p> <p>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.</p> <p>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. »</p>

SMR	Modéré
ASMR	Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients.
Population cible	La population cible d'ENBREL dans ses trois extensions d'indications pédiatriques serait au maximum de 170 patients dans l'oligoarthrite (formes persistantes et extensives confondues car faute de données ces 2 formes n'ont pas pu être individualisées), de 26 patients dans les formes à enthésopathies et de 13 patients dans l'arthrite psoriasique. Cette population est incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI.
Recommandations	La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase d'extension ouverte de l'étude CLIPPER (suivi de tolérance à 8 ans) incluse dans le PGR.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<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>Médicament d'exception</p> <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>Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans toutes ses indications validées par l'AMM.</p>										
Classification ATC	<p>2014</p> <table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L04</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04A</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04AB</td><td>Anti TNF-α</td></tr><tr><td>L04AB01</td><td>Etanercept</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AB	Anti TNF- α	L04AB01	Etanercept
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AB	Anti TNF- α										
L04AB01	Etanercept										

02 CONTEXTE

Le libellé d'indication d'ENBREL dans l'Arthrite juvénile idiopathique (AJI) a été modifié en juillet 2012. Son indication était antérieurement limitée à la « forme polyarticulaire active à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate » ; elle a été étendue à trois autres entités d'AJI sur la base de la classification ILAR (International League of Associations for Rheumatology) de 2001 qui définit 7 entités pour l'AJI.

L'indication d'ENBREL inclut désormais, en plus de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif), l'oligoarthrite extensive à partir de 2 ans, l'arthrite psoriasique à partir de 12 ans et l'arthrite active associée aux enthésopathies à partir de 12 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement de référence.

Le dernier avis de la Commission pour ENBREL date du 2 octobre 2013 (renouvellement d'inscription), les extensions d'indications pédiatriques avaient donc déjà été validées par l'EMA mais l'avis ne comportait aucune appréciation du SMR et de l'ASMR dans ces indications.

Aussi, en application de l'article R 163-21 du code de la santé publique, les données permettant d'évaluer le SMR, l'ASMR et la population cible d'ENBREL dans ses nouvelles indications ont été demandées au laboratoire et font l'objet de la présente évaluation.

Pour rappel, la première évaluation d'ENBREL dans l'AJI polyarticulaire date du 2 octobre 2002, la Commission lui avait attribué un SMR important et une ASMR II. L'extension d'indication aux enfants de 2 à 3 ans a été validée par la Commission dans son avis du 11 avril 2012, elle avait considéré que l'extension à cette tranche d'âge n'était pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge de l'AJI polyarticulaire évolutive.

Dans l'arthrite associée aux enthésopathies, HUMIRA qui dispose de l'AMM à partir de 6 ans est le comparateur direct d'ENBREL. Dans l'oligoarthrite extensive, le tocilizumab (ROACTEMRA) dispose d'une AMM à partir de 2 ans depuis le 30 mai 2013 et dans l'arthrite psoriasique, il n'y a pas de comparateur direct à ENBREL puisqu'elle est la seule biothérapie disposant de cette indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Arthrite juvénile idiopathique²

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif)³ 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. »

Ancien libellé :

« Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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. »

Indications non concernées par cette évaluation

Rhumatologie :

« Polyarthrite rhumatoïde⁴

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.

² 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.

³ Reformulation de l'indication AJI polyarticulaire dont disposait ENBREL depuis 2002 en accord avec la classification ILAR.

⁴ Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg.

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 psoriasique⁴

« 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 ankylosante⁴

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

Spondyloarthrite axiale non radiographique⁵

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Dermatologie :

Psoriasis en plaques de l'adulte⁴

« 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'enfant²

« 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. »

04 POSOLOGIE

« 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 l'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. »

⁵ Cette indication n'a pas encore été évaluée par la Commission, elle le sera dans un avis distinct.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est un terme générique qui désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines⁶. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) de 2001⁷ (cf. annexe 1), l'AJI comporte sept entités cliniques avec chacune une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still,
- **La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou extensive) en fonction de l'évolution après 6 mois**
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)
- **L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite**
- **L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique**
- Les arthrites indifférenciées.

L'oligoarthrite juvénile⁸

Il s'agit de la plus fréquente des AJI, plus de 50% des cas d'AJI. Elle touche le plus souvent les filles (80%) et débute vers l'âge de 2 à 4 ans. Elle touche une à quatre articulations maximum au cours des 6 premiers mois d'évolution. L'atteinte articulaire est souvent asymétrique et prédomine aux membres inférieurs (genou, pied). L'élément particulier est l'association dans un tiers des cas à une iridocyclite, sans symptôme clinique (ni douleur, ni rougeur visible). L'oligoarthrite est divisée en deux sous catégories, la forme persistante et la **forme extensive**, sur la base du nombre d'articulations affectées après 6 mois. La persistante comprend les patients atteints de 1 à 4 articulations et l'extensive comprend les patients ayant plus de 4 articulations affectées.

La prise en charge comme celle de toutes les autres AJI se fait en milieu spécialisé et repose sur des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, infiltrations de corticoïdes) et parfois des traitements de fond (méthotrexate et biothérapie).

Deux médicaments biologiques disposent d'une AMM dans la forme extensive de l'oligoarthrite juvénile à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate :

- ENBREL (étanercept), anti-TNF
- ROACTEMRA (tocilizumab), anti-IL-6

L'arthrite psoriasique⁹

L'arthrite psoriasique (représente moins de 10% de l'ensemble des AJI) est une entité hétérogène définie par l'association d'un psoriasis et d'arthrites avec deux formes : l'une plus fréquente chez les filles avec un âge de début de l'ordre de 6 ans, proche des oligoarthrites avec risque d'uvéite, l'autre plus tardive et plus fréquente chez les garçons, proche des spondylarthropathies. L'arthrite psoriasique est caractérisée par la présence d'arthrite et de psoriasis, ou à défaut par une arthrite accompagnée d'au moins deux des signes suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du premier degré. La prise en charge comme celle de toutes les autres AJI se fait en milieu spécialisé et repose sur des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, infiltrations de corticoïdes) et parfois des traitements de fond (méthotrexate et biothérapie).

ENBREL est la seule biothérapie disposant d'une AMM dans cette indication à partir de l'âge de 12 ans.

⁶ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁷ Petty, R. e. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004;31:390-2

⁸ Job Deslandre C. Oligoarthrite juvénile. Orphanet 2007

⁹ Job Deslandre C. L'Arthrite psoriasique juvénile. Orphanet 2007

L'arthrite associée aux enthésopathies anciennement dénommée spondylarthropathie juvénile représenterait 10 à 20% des cas d'AJI et toucherait majoritairement des garçons (environ 70% des cas)¹⁰. Elle débute en moyenne vers l'âge de 10-12 ans.

Sur le plan clinique, l'arthrite associée aux enthésopathies se traduit principalement par une arthrite, une atteinte des enthèses et une uvéite antérieure aiguë. L'atteinte est le plus souvent oligoarticulaire durant les 6 premiers mois de la maladie (4 articulations touchées au maximum), les articulations les plus communément touchées lors du diagnostic étant les sacro-iliaques, les genoux, les chevilles et les hanches. Les articulations des pieds et des orteils sont aussi fréquemment atteintes. Les manifestations axiales (lombalgies et fessalgies) ne sont présentes initialement que chez 25% des patients mais deviennent plus fréquentes après quelques années d'évolution.

Il n'existe pas de traitement curatif, le but du traitement est de contrôler l'inflammation et de limiter les complications articulaires et ophtalmologiques. Le traitement repose en premier lieu sur l'administration d'AINS, des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent être nécessaires. En cas d'échec de ces traitements symptomatiques, des traitements de fond peuvent être utilisés : sulfasalazine, méthotrexate. Chez les patients réfractaires aux traitements précédents, on peut recourir aux anti-TNF seuls ou en association au MTX.

Seuls deux anti-TNF, adalimumab et étanercept, ont l'AMM pour traiter l'arthrite active associée aux enthésopathies en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel :

- ENBREL (étanercept) : chez les adolescents à partir de 12 ans
- HUMIRA (adalimumab) : chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Oligoarthrite extensive : ROACTEMRA (tocilizumab, ROCHE), anti-IL6 « en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif **et oligoarthrite étendue**) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. »

Arthrite psoriasique : pas de comparateur ayant l'AMM dans cette indication.

Arthrite associée aux enthésopathies : Seul HUMIRA (adalimumab, ABBVIE), autre anti-TNF, a une AMM dans le « traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de **6 ans** en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel », il est donc le comparateur cliniquement pertinent. Il a été évalué par la Commission dans cette indication le 1^{er} avril 2015, SMR important et ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

06.2 Autres technologies de santé

Rééducation, appareillage, chirurgie orthopédique...

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent d'ENBREL est ROACTEMRA dans l'oligoarthrite extensive et HUMIRA dans l'arthrite associée aux enthésopathies. Dans l'arthrite psoriasique, il n'y a pas de comparateur ayant l'AMM.

¹⁰ Job Deslandre C. L'Arthrite avec enthésite. Orphanet 2007 et 2009.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire, ENBREL est pris en charge dans ces 3 nouvelles indications pédiatriques en Allemagne, en Italie et en Espagne. Une évaluation est en cours au Royaume-Uni (pour rappel, ENBREL est remboursé dans l'AJI polyarticulaire).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription de l'étanercept (ENBREL) dans ses trois nouvelles indications pédiatriques qui font partie des AJI à savoir l'oligoarthrite juvénile extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies, le laboratoire a fourni les résultats d'efficacité et de tolérance d'une étude non comparative (0881A1-3338-WW).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 0881A1-3338-WW (étude CLIPPER¹¹)

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de phase III b, ouverte en 2 phases (une phase 1 de 12 semaines dont les résultats ont été publiés en 2014 et une phase 2 de 84 semaines) suivies d'une phase d'évaluation de la tolérance à long terme (8 ans). La première partie de l'étude a été réalisée entre novembre 2009 et juin 2011. L'objectif principal de cette phase était d'évaluer le bénéfice clinique et la tolérance d'ENBREL chez des patients pédiatriques atteints d'une oligoarthrite extensive ou d'une arthrite associée aux enthésopathies ou d'une arthrite psoriasique.

La seconde phase avait comme objectif principal la tolérance à long terme de l'étanercept. À l'issue des phases 1 et 2 (donc 96 semaines de suivi), les patients pouvaient être inclus dans une phase de suivi (3) de la tolérance à long terme de 8 ans.

Suite à la demande du service évaluation des médicaments, le rapport d'étude clinique relatif à la 1^{ère} phase d'extension de l'étude (phase 2, suivi à 96 semaines) a été fourni mais aucun résultat relatif à la phase de suivi de la tolérance à long terme n'a été fourni par le laboratoire.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'une oligoarthrite extensive ou âgés de 12 à 17 ans avec une arthrite associée aux enthésopathies ou une arthrite psoriasique ;
- Au moins 2 articulations actives ;
- Antécédent d'intolérance ou de réponse insuffisante ou à au moins un traitement de fond (méthotrexate - MTX, sulfasalazine - SSZ, hydroxychloroquine, chloroquine administré pendant au moins 3 mois à la posologie adéquate ou antécédent d'intolérance
- ou uniquement pour l'arthrite associée aux enthésopathies, antécédent de réponse insuffisante à au moins un AINS administré pendant au moins 1 mois à la posologie adéquate.

Les patients ayant déjà été traités par une biothérapie, dont un anti-TNF, ne pouvaient pas être inclus dans cette étude, ceux atteints d'AJI systémique ou d'une oligoarthrite persistante ou polyarticulaire.

¹¹ Horneff G et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. Ann Rheum Dis 2014;73:1114-22

Traitements

Tous les patients ont reçu de l'éтанercept 0,8 mg/kg une fois par semaine en injection sous-cutanée (jusqu'à une dose maximum de 50 mg une fois/semaine) pendant toute la durée de l'étude. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante, à une dose stable, un AINS et/ou un traitement de fond et/ou un corticoïde.

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs ACR pédiatrique 30 à 12 semaines.

La réponse ACR pédiatrique 30 est un critère validé pour l'AJI. Il représente l'amélioration de 30% pour au moins 3 des 6 paramètres suivants :

- jugement global du médecin (PGA),
- jugement global du patient ou parent (VAS),
- nombre d'articulations actives,
- nombre d'articulations limitées,
- capacité fonctionnelle (CHAQ),
- CRP,

et sans que plus d'un paramètre ne soit aggravé de plus de 30%.

Critères de jugement secondaires :

- le taux ACR pédiatrique 30 à chaque évaluation (autre que la semaine 12)
- les taux ACR pédiatrique 50, 70, 90, 100
- le jugement global du médecin d'activité de la maladie (PGA)
- jugement global du patient ou parent (VAS),
- raideur matinale
- capacité fonctionnelle (CHAQ)
- statut de la maladie : maladie inactive = pas d'articulation active, CRP normal et PGA =0.

Analyses

Une analyse ITT modifiée (patients ayant reçu au moins une dose d'éтанercept) a été effectuée. Une analyse per protocole PP a aussi été effectuée.

Selon le laboratoire, la méthodologie non comparative de l'étude aurait été retenue pour des raisons éthiques. Il apparaît toutefois qu'une étude contrôlée, randomisée, double aveugle avec une méthodologie de retrait¹² permettant de limiter l'exposition au placebo était réalisable et aurait été plus appropriée. Ce type de méthodologie en retrait a été utilisé pour évaluer l'efficacité d'autres médicaments biologiques dans l'AJI dont l'éтанercept lui-même dans l'AJI polyarticulaire, l'adalimumab dans l'AJI polyarticulaire et la forme associée aux enthésopathies.... Cette méthodologie présente toutefois l'inconvénient de n'évaluer l'effet du traitement que chez les patients répondeurs (Ruperto et al, 2010¹³).

En l'absence de groupe comparateur, une comparaison historique versus placebo a été réalisée à partir de groupes placebo historiques issus d'une méta-analyse évaluant l'effet placebo dans l'AJI¹⁴ dont seul un résumé a été fourni. De plus, spécifiquement pour l'indication arthrite associée aux enthésopathies, une comparaison historique au placebo à partir des résultats de l'étude de Burgos-Vargas et al de 2008 qui a évalué l'infliximab dans cette maladie a été effectuée¹⁵. A noter

¹² Tous les patients sélectionnés sont traités de manière ouverte avec le traitement évalué pendant quelques mois. A l'issue de cette phase, seuls les patients répondeurs (ACR 30 pédiatrique en général) sont randomisés en double-aveugle pour poursuivre le traitement évalué ou recevoir le placebo. Au cours de cette phase de l'étude dénommée la phase de retrait les patients ayant une aggravation de leur maladie (définis a priori) sont retirés de la phase double-aveugle pour être traités en ouvert par le traitement évalué.

¹³ Ruperto et al. is it time to move to active comparator trials in juvenile idiopathic arthritis? A review of current study designs. *Arthritis Rheum* 2010;62:3131-39.

¹⁴ Ruperto N, Pistorio A, Martini A, et al. A meta-analysis to estimate the "real" placebo effect in juvenile rheumatoid arthritis (JRA) trials. *Arthritis Rheum* 2003;48:S90.

¹⁵ Burgos-Vargas R, Casasola J. A twelve-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of infliximab in juvenile-onset spondyloarthropathies (JO-SPA). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):69.

que seul un résumé de cette étude a été fourni et que l'infliximab ne dispose pas d'une AMM dans cette indication. Par ailleurs, les taux de réponses observés avec l'éta nercept dans l'étude CLIPPER ont été comparés aux résultats obtenus avec l'éta nercept dans une étude antérieure l'ayant évalué dans l'AJI polyarticulaire (Lovell et al. 2000¹⁶).

➤ Résultats d'efficacité

Au total, 127 patients ont reçu au moins une dose d'éta nercept et constituent la population ITT modifiée :

- 60 patients avec une oligoarthritis extensive
- 38 patients avec une arthrite associée aux enthésopathies et
- 29 patients avec une arthrite psoriasique.

Leurs caractéristiques démographiques et médicales sont décrites dans le tableau 2. Ils avaient en moyenne 11,7 ans, étaient majoritairement des filles (56,69%) avec une durée moyenne de diagnostic de la maladie de 26,79 mois, ils avaient reçu au moins un traitement de fond (sauf 2 patients du groupe arthrite associée aux enthésopathies). La majorité d'entre-eux (85,8%) ont reçu des traitements de fond concomitants (essentiellement le MTX, 67,7%, la SSZ 15%). Une corticothérapie orale concomitante a été retrouvée chez 12,6% des patients et des AINS oraux chez 58,3%.

La population PP a inclut 109 patients.

Tableau 2. Caractéristiques des patients de l'étude

Caractéristiques N	Oligoarthritis extensive 60	Arthrite associée aux enthésopathies 38	Arthrite psoriasique 29
Age moyen	8,60 (4,63)	14,50 (1,61)	14,50 (1,61)
2-4	15 (25,00)		
5-11	23 (38,33)		
12-17	22 (36,67)	38 (100)	29 (100)
Fille	41 (68,33)	8 (21,05)	23 (79,31)
Garçon	19 (31,67)	30(78,95)	5 (20,69)
Durée moyenne de la maladie (DS) en mois	31,63 (31,74)	22,96 (19,79)	21,81 (20,24)
Traitements de fonds précédents			
0		2 (5,26)	
1	44 (73,33)	21 (55,26)	22 (75,86)
2	14 (23,33)	15 (39,47)	7 (24,14)
3	2 (3,33)		
Evaluation globale par le patient/parent (0- 10)	4,82 (2,44)	5,43 (2,26)	4,62 (2,17)
Evaluation globale par le médecin (0- 10)	4,96 (1,76)	5,39 (1,94)	4,66 (1,42)
Nombre moyen d'articulations actives	7,58 (5,09)	5,21 (3,57)	7,00 (4,33)
Douleur moyenne (DS)	4,81 (2,56)	5,76 (2,51)	4,64 (2,31)
Présence HLA-B7, N(%)	9 (15,00)	26 (68,42)	3 (10,34)

¹⁶ Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000;342:763-9.

Parmi les 127 patients inclus, 96,1% ont terminé les 12 semaines de l'étude (partie 1). La principale raison d'arrêt de traitement était la survenue d'événements indésirables dont des infections (4 patients, 3,1%).

Sur les 127 patients ayant reçu au moins une dose d'étanercept, 109 patients soit 88,6%, IC 95% [81,6 ; 93,6] ont obtenu une réponse ACR Pédiatrique 30 à la semaine 12 dont 89,7% [78,8 ; 96,1] de répondeurs chez ceux atteints d'oligoarthrite extensive, 83,3% [67,2 ; 93,6] pour l'arthrite associée aux enthésopathies et 93,1% [77,2 ; 99,2] pour l'arthrite psoriasique. Les résultats de l'analyse PP étaient similaires. Des réponses ont été mises en évidence sur les différents critères secondaires évalués tels que la réponse ACR Pédi 50 (81,1%), ACR Pédi 70 (61,5%), ACR Pédi 90 (29,8%), ACR Pédi 100 (23%), le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin.

Comparaisons historiques

Les comparaisons historiques effectuées ont mis en évidence que le taux de réponse ACR 30 à la semaine 12 obtenu avec l'étanercept dans la population générale de l'étude CLIPPER (3 formes d'AJI confondues) est :

- plus élevé que celui rapporté avec le placebo dans six études réalisées dans une catégorie de l'AJI différente de celles actuellement évaluées à savoir la forme polyarticulaire (taux de réponse ACR 30 de 28,9%, IC 95% [24 ;34,2] soit un odds ratio-OR étanercept dans l'étude CLIPPER versus placebo historique de 23,5, IC 95% [12,5 ; 44,3])
- plus élevé que celui rapporté avec le placebo dans une étude réalisée dans l'arthrite associée aux enthésopathies (taux de réponse ACR 30 de 42,8%, IC 95% [16,9 ; 68,8], OR de 6,67%, IC 95% [1,7 ; 26,3]).
- similaire à celui rapporté avec l'étanercept dans une étude l'ayant évalué dans l'AJI polyarticulaire (taux de réponse ACR 30 de 73,9%, IC 95% [63,6 ; 84,3], OR : 1,97; IC 95% [0,5 ; 8,3]).

Dans l'idéal, les groupes utilisés pour réaliser le contrôle historique auraient dû être issus d'études cliniques ayant évalué des patients atteints des maladies évaluées (oligoarthrite extensive, arthrite associée aux enthésopathies et arthrite psoriasique). On peut regretter aussi que seuls des résumés de 2 des 3 études soient disponibles et non les rapports d'études cliniques.

Données d'extension à 96 semaines

Après 96 semaines de suivi, 107 patients sur les 108 suivis soit 99,1% avaient une réponse ACR 30 pédiatrique, 98,1% une réponse ACR 50 pédiatrique, 92,6% une réponse ACR 70 pédiatrique, 65,4% une réponse ACR 90 pédiatrique et 54,2% une réponse ACR 100 pédiatrique.

Conclusion

Compte tenu de la méthodologie ouverte, le niveau de preuve de l'efficacité de l'étanercept dans les trois catégories d'AJI est très faible. La majorité des patients ont reçu un traitement de fond concomitant principalement le méthotrexate, la méthodologie de l'étude ne permet pas d'évaluer ce qui dans la réponse obtenue relève éventuellement de l'effet du MTX. Les comparaisons historiques effectuées comportent des limites, en particulier, les données historiques utilisées pour les réaliser dans l'oligoarthrite extensive et l'arthrite psoriasique ne sont pas issues d'études cliniques ayant évalué des patients atteints de ces catégories de l'AJI. De plus, seuls des résumés sont disponibles pour 2 des 3 études utilisées.

Il n'est pas possible en l'absence de comparaison à l'adalimumab de situer l'étanercept par rapport à cette biothérapie. Les données d'efficacité dans l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique sont limitées aux enfants âgés d'au moins 12 ans.

08.2 Tolérance

Les données de tolérance de l'étanercept dans l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies sont issues de l'étude CLIPPER. Au total, 45 patients (35,4 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) non lié à une infection ou une

réaction à l'injection dont 2 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquents ont été les céphalées (7 patients, 5,5%), des douleurs abdominales et diarrhées (4 patients pour chaque EI, 3,1%). Concernant les EI d'intérêt particulier, des infections ont été rapportées chez 58 patients (45,7%) et des EI liés au site d'injection chez 10 patients (7,9%).

Quatre patients ont rapporté un EI grave dont 3 infections. Sept patients étaient porteurs d'anticorps anti-étanercept. Aucun de ces patients n'était porteur d'anticorps neutralisants. Aucun impact n'a été mis en évidence en termes d'efficacité et de tolérance.

Au total, aucun EI pouvant être spécifique à l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique ou à l'arthrite associée aux enthésopathies n'a été observé.

Les données de suivi à 96 semaines (durée moyenne du traitement par étanercept de 89,09 semaines) n'ont pas mis en évidence d'EI particulier. Les données de tolérance notamment issues de la phase de suivi à 8 ans permettant d'apprécier la tolérance à long terme de l'étanercept dans ses trois types d'AJI sont en attente, aucun résultat intermédiaire de cette phase n'a été fourni par le laboratoire.

ENBREL fait l'objet d'un plan de gestion des risques.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'étanercept (ENBREL) dans les 3 nouvelles indications pédiatriques qui font l'objet de la présente évaluation à savoir : l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies ont été évaluées dans une seule étude de phase III b, non comparative. L'étude comprenait une phase de 12 semaines suivie d'une phase de 84 semaines puis d'une phase d'extension de suivi de la tolérance à long terme de 8 ans (dont aucun résultat n'a été fourni par le laboratoire). Elle a inclut 127 patients dont 60 âgés de 2 à 17 ans atteints d'une oligoarthrite extensive, 29 âgés de 12 à 17 ans avec une arthrite psoriasique et 38 âgés de 12 à 17 ans avec une arthrite associée aux enthésopathies). Ils avaient en moyenne 11,7 ans, étaient majoritairement des filles (56,69%) avec une durée moyenne de diagnostic de la maladie de plus de 2 ans (26,79 mois) et avaient déjà reçu au moins un traitement de fond (sauf 2 patients du groupe arthrite associée aux enthésopathies).

Les patients ont reçu, par voie sous-cutanée, toutes les semaines pendant la durée de l'étude 0,8 mg/kg d'étanercept (jusqu'à une dose maximum de 50 mg une fois/semaine). La majorité des patients ont été traités de manière concomitante par traitement de fond (85,8%), essentiellement le MTX (67,7%) et la SSZ (15%), une corticothérapie orale concomitante pour 12,6% des patients et des AINS oraux pour 58,3% d'entre-eux.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de répondeurs ACR pédiatrique 30 à 12 semaines. Le taux de réponse ACR pédiatrique 30 à la semaine 12 a été de 88,6%, IC 95% [81,6 ; 93,6] pour les trois types d'AJI confondus (89,7% [78,8 ; 96,1] chez ceux atteints d'oligoarthrite extensive, 93,1% [77,2 ; 99,2] pour l'arthrite psoriasique et 83,3% [67,2 ; 93,6] pour l'arthrite associée aux enthésopathies). En l'absence de groupe comparateur dans l'étude, des comparaisons historiques au placebo et aux résultats obtenus avec l'étanercept dans l'AJI polyarticulaire ont été effectuées. Les groupes utilisés pour réaliser le contrôle historique auraient dû être issus d'études cliniques ayant évalué des patients atteints des catégories d'AJI évaluées (comme cela a été le cas pour l'arthrite à enthésopathies). De plus, seuls des résumés des études ont été fournis pour 2 des 3 publications prises en compte.

Compte tenu de la méthodologie ouverte, le niveau de preuve de l'efficacité de l'étanercept dans les 3 sous-entités d'AJI est très faible. Les données d'efficacité dans l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique sont limitées aux enfants âgés d'au moins 12 ans.

Les résultats de tolérance, certes limités, n'ont mis en évidence aucun événement indésirable pouvant être spécifique aux maladies visées. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections, les réactions au site d'injection et les céphalées.

Les résultats de suivi de la tolérance à long terme de l'étanercept effectué dans le cadre de l'étude CLIPPER n'ont pas été versés au dossier. La Commission souhaite être destinataire de ces résultats.

En l'absence de comparaison, il n'est pas possible de situer l'éтанercept ni par rapport à l'adalimumab qui dispose d'une AMM à partir de l'âge de 6 ans dans l'arthrite associée aux enthésopathies, ni par rapport au tocilizumab qui dispose d'une AMM dans l'oligoarthrite extensive.

08.4 Programme d'études

La phase d'extension ouverte de l'étude CLIPPER (suivi de tolérance à 8 ans) précédemment décrite est incluse dans le PGR.

Aucun registre de suivi des patients n'est prévu.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place de l'éтанercept dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies se situe après échec du traitement conventionnel comportant les AINS, les infiltrations de corticoïdes et les traitements de fond classiques (méthotrexate ou sulfasalazine). Il s'agit donc d'un traitement de fond de deuxième intention.

Ses données d'efficacité sont très limitées dans ses trois catégories d'AJI en raison de la méthodologie non comparative de l'étude dans laquelle il a été évalué. De plus, son efficacité n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 12 ans dans l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique et chez les moins de 2 ans dans l'oligoarthrite extensive.

Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, en l'absence d'étude l'ayant comparé à ROACTEMRA, autre biothérapie disposant aussi de cette indication dans la même tranche d'âge à savoir à partir de l'âge de 2 ans, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

Dans le traitement de l'arthrite psoriasique, ENBREL est la première biothérapie à disposer d'une AMM en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement de référence. Ses données d'efficacité et de tolérance dans cette catégorie d'AJI sont toutefois très limitées.

Dans la prise en charge de l'arthrite associée aux enthésopathies, en l'absence d'étude l'ayant comparé à HUMIRA autre anti-TNF disposant aussi de cette indication à partir de 6 ans (ENBREL n'a l'AMM qu'à partir de 12 ans), il n'est pas possible de les hiérarchiser.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'éтанercept¹⁷ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹⁷ cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies comme toutes les AJI n'ont pas de cause reconnue. Elles peuvent être avoir des répercussions importantes sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients.

► ENBREL entre dans le cadre d'un traitement de fond.

► Le niveau de preuve de son efficacité dans ces trois catégories d'AJI est très faible en raison de la méthodologie non comparative de l'étude l'ayant évaluée. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans ces trois indications pédiatriques.

► Il existe peu ou pas d'alternative médicamenteuse en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate :

- dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, une seule alternative, ROACTEMRA (tocilizumab) a une AMM à partir de 2 ans.
- dans le traitement de l'arthrite psoriasique, il n'y a pas d'alternative validée par une AMM.
- dans le traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies, une seule alternative, HUMIRA (adalimumab) à partir de l'âge de 6 ans.

► ENBREL est un traitement de fond de deuxième intention (échec du traitement de fond : méthotrexate ou sulfasalazine).

► Intérêt en termes de santé publique :

En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille très restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact d'ENBREL sur la santé publique dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ENBREL est modéré dans leurs trois nouvelles indications pédiatriques :

- **Traitement 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.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients.

010.3 Population cible

La population cible d'ENBREL dans ses trois nouvelles indications pédiatriques est représentée par les enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'oligoarthrite extensive et ceux âgés de 12 à 17 ans atteints d'arthrite associée aux enthésopathies ou d'arthrite psoriasique.

L'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies sont des sous-entités de l'AJI, la population cible d'ENBREL relevant de ces extensions d'indications est incluse dans la population cible précédemment définie par la Commission pour ENBREL dans le traitement de l'AJI polyarticulaire. En effet, dans ses précédents avis datés du 2 octobre 2002 et du 11 avril 2012, la Commission avait estimé la population cible d'ENBREL dans la forme polyarticulaire de l'AJI en se fondant sur la prévalence de l'AJI, toutes formes confondues. Aucune donnée spécifique aux formes évolutives polyarticulaires (seule indication alors validée pour ENBREL) n'avait été intégrée dans cette estimation. Pour rappel, la population avait été définie comme suit : la prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants. 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 (source : avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible d'ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 2 à 17 ans serait au maximum de 340 enfants¹⁸.

En définitive, la population cible d'ENBREL dans le cadre de ses extensions d'indications peut être approchée sur la base des éléments suivants :

- selon les données INSEE, il y aurait en France au 1^{er} janvier 2015, 12 628 589 enfants âgés de 2 à 17 ans et 4 738 350 âgés de 12 à 17 ans ;
- la prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants soit entre 2530 et 3790 patients âgés de 2 à 17 ans (3800 patients au maximum) et entre 950 et 1420 patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'AJI (toutes formes confondues).

La répartition selon la forme d'AJI est estimée :

- pour la forme oligoarticulaire à 50% selon ORPHANET8 et environ 27-56% selon les données du PNDS AJI¹⁹. En retenant le chiffre de 50%, environ 1900 patients âgés de 2 ans et plus seraient atteints d'oligoarthrite en France. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou extensive) n'est toutefois pas connue ;
- la forme à enthésopathies représenterait 10 à 20% des cas d'AJI selon les sources épidémiologiques disponibles^{20,21,22,23} soit au maximum 285 patients âgés de 12 ans et plus;
- la forme associée à un psoriasis représenterait moins de 10% des AJI selon ORPHANET9 et entre 2-11% des cas d'AJI selon les données du PNDS. En retenant une proportion maximale de 10%, on peut estimer que soit au maximum 142 patients âgés de plus de 12 ans.
- 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 serait au maximum de 170 patients dans l'oligoarthrite (formes persistante et extensive confondues), de 26 patients dans forme à enthésopathies et de 13 patients dans l'arthrite psoriasique.

¹⁸ Sur la base des données INED actualisées de janvier 2015 (12 628 589 patients âgés de 2-17 ans).

¹⁹ HAS. Arthrite juvénile idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins. juillet 2009.

²⁰ 17,9% selon une étude épidémiologique alsacienne. Danner et al. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006;33:1377-81.

²¹ 16,6% selon une étude réalisée en Poitou-Charentes. E. Solau-Gervais E1, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, Debais F, Hankard R. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France 2009. Joint Bone Spine 2010;77:47-9.

²² 3 – 11% [(1.2% to 27.9%)] selon l'EPAR HUMIRA AJI associée aux enthésopathies

²³ 7% mais selon l'ancienne classification de Durban, Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. J Rheumatol. 2001;28:1083-90.

Conclusion

La population cible d'ENBREL dans ses trois extensions d'indications pédiatriques serait au maximum de 170 patients dans l'oligoarthrite (formes persistantes et extensives confondues car faute de données ces 2 formes n'ont pas pu être individualisées), de 26 patients dans les formes à enthésopathies et de 13 patients dans l'arthrite psoriasique. Cette population est incluse dans celle précédemment estimée par la Commission dans le traitement de l'AJI.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM, dans les trois nouvelles indications pédiatriques à savoir :

- **Traitement 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.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 30%**

▶ **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 :** Maintien du statut de médicament d'exception

▶ **Demandes de données :** La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase d'extension ouverte de l'étude CLIPPER (suivi de tolérance à 8 ans) incluse dans le PGR.

Annexe 1 - Classification ILAR des AJI (2001)

Le principe de cette classification repose sur la notion de catégories mutuellement exclusives, c'est-à-dire définies par des critères d'inclusion et d'exclusion, d'où la création d'une septième catégorie d'arthrites inclassées/non classées ou indifférenciées pour les patients ne répondant pas aux critères d'une catégorie ou au contraire répondant aux critères de deux catégories ou plus.

Classification ILAR des AJI (2001)

Sous-catégorie d'AJI	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Arthrite systémique	<p>Arthrite touchant une ou plusieurs articulations, accompagnée ou précédée d'une fièvre d'une durée minimum de 2 semaines, quotidienne pendant au moins 3 jours et accompagnée d'au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Rash érythémateux fugace Lymphadénopathie Hépatomégalie, splénomégalie ou hépatosplénomégalie Sérite (péricardite, épanchement pleural ou péritonéal) 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle</p>
Oligoarthritis (persistante extensive)	<p>Arthrite sur 1 à 4 articulations dans les 6 premiers mois de la maladie. Il existe 2 formes d'oligoarthrite :</p> <ul style="list-style-type: none"> Forme persistante : ne touche pas plus de 4 articulations pendant toute la durée de la maladie Forme extensive : touche au total plus de 4 articulations après les 6 premiers mois de la maladie 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Polyarticulaire FR- (facteur rhumatoïde négatif)	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite localisée sur au moins 5 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie Un test négatif pour le facteur rhumatoïde 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Sous-catégorie d'AJI	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Polyarticulaire FR+ (facteur rhumatoïde positif)	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite localisée sur au moins 5 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie Au moins 2 tests positifs pour le facteur rhumatoïde, espacés d'au moins 3 mois d'intervalle durant les 6 premiers mois de la maladie 	<p>A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré E - Patient atteint d'AJI systémique</p>
Rhumatisme psoriasique	<p>Arthrite et psoriasis <u>OU</u> Arthrite et au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dactylite Ponctuations en dé à coudre au niveau de l'ongle ou onycholyse Psoriasis chez un parent du premier degré 	<p>B - Arthrite chez un garçon HLA-B27+ ayant débuté après son 6^{ème} anniversaire C - Spondylarthrite ankylosante, arthrite associée aux enthésopathies, sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite réactive, uvéite antérieure aigue ou antécédents de l'un de ces troubles chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle</p>

E - Patient atteint d'AJI systémique

Arthrite associée aux enthésopathies	Arthrite et enthésite <u>OU</u> Arthrite ou enthésite, et au moins 2 des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none">• Présence ou antécédents de sensibilité au niveau sacro-iliaque et/ou de douleurs inflammatoires lombosacrées• Présence de l'antigène HLA-B27• Début d'arthrite chez un garçon âgé de plus de 6 ans• Uvéite antérieure aigue (symptomatique)• Antécédents de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite associée aux enthésopathies, de sacro-iliite avec maladie inflammatoire de l'intestin, d'arthrite réactive ou d'uvéite antérieure aigue chez un parent du premier degré	A - Psoriasis ou antécédents de psoriasis chez le patient lui-même ou chez un parent du premier degré D - Facteur rhumatoïde positif à au moins 2 reprises et à au moins 3 mois d'intervalle E - Patient atteint d'AJI systémique
Indifférenciée	Arthrite ne répondant à aucun des critères de classification précédents ou répondant aux critères de classifications de deux entités cliniques d'AJI	N/A

Tableau 1. Rappel des SMR et ASMR des médicaments biologiques indiquées dans le traitement d'autres sous-entités d'AJI.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR* (Libellé)
<p>HUMIRA (adalimumab) Inhibiteur du TNF ABBVIE</p>	<p>HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.</p> <p><u>Arthrite liée à l'enthésite</u> Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionne</p>	<p>24/06/2009 (13-17 ans)</p> <p>21/09/2011 (4-17 ans)</p> <p>18/09/2013 (2-4 ans)</p> <p>01/04/2015</p>	<p>Important</p>	<p>HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>ENBREL (étanercept) <i>Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF)</i> PFIZER</p>	<p>Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.</p> <p>Traitement 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.</p> <p>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.</p> <p>Traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies 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.</p>	<p><u>02/10/2002</u> : AJI 4-17 ans</p> <p><u>11/04/2012</u> : AJI 2-4 ans</p> <p><u>17/06/2015</u></p>	<p>Important</p> <p>important</p> <p>modéré</p>	<p>Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades.</p> <p>pas de modification de l'évaluation antérieure</p> <p>ASMR V</p>

<p>ORENCIA (abatacept) <i>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</i> BRISTOL-MYERS SQUIBB</p>	<p>En association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF. ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.</p>	<p><u>05/01/2011</u> : AJI à partir de 6 ans</p>	<p>Important</p>	<p>ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>ROACTEMRA (tocilizumab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible l'Interleukine-6</i> ROCHE</p>	<p>ROACTEMRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.</p> <p>« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.</p>	<p><u>23/07/2014</u> : AJI à partir de 2 ans</p> <p>09/05/2012 (AJI systémique)</p>	<p>Important</p>	<p>En l'absence de comparaison directe aux autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.</p> <p>ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.</p>
<p>ILARIS (canakinumab) anti-IL 1 NOVARTIS PHARMA</p>	<p>ILARIS est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate</p>	<p>19/03/2014</p>	<p>Important</p>	<p>Comme ROACTEMRA (tocilizumab), ILARIS (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.</p>