

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016

Étanercept

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 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

Code ATC	L04AB01 (immunosuppresseur anti-TNF-α)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ENBREL est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administré deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine (équivalente à deux injections de 25 mg administrées de façon rapprochée) ont été démontrées. »

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate ».
ASMR	-
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, la prescription d'un biologique (en association avec le méthotrexate ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement). Par conséquent, comme leurs comparateurs cliniquement pertinents, l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab, objets de la présente évaluation, n'ont pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable en flacon : 17 décembre 2001 ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 4 août 2006 ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 3 février 2000 ENBREL 25 mg et 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006 ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable et poudre pour solution injectable en flacon : 28 avril 2005 ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 16 juillet 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Plan de gestion des risques
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB01 Etanercept

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La commission de la Transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

02.1 Historique et contexte de la réévaluation

Suite à l'évaluation, en date du 16 décembre 2015, du tocilizumab (ROACTEMRA) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate, indication pour laquelle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant, et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de :

- ENBREL (étanercept), seringue préremplie à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg¹,
- HUMIRA (adalimumab) 40 mg, solution injectable en seringue préremplie,
- REMICADE (infliximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

qui bénéficient actuellement d'un SMR important dans cette indication.

Les informations administratives et réglementaires des spécialités concernées par la réévaluation figurent dans le tableau 1 ci-après.

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « tight control » ou contrôle serré de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (« Treat to Target »). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être prescrits car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

Pour le traitement de seconde ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'addition d'un biomédicament peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).

L'utilisation d'un biomédicament, quel qu'il soit, se fait préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble

¹ Le dosage à 10 mg (CIP 34009 216 763 2 7) et le dosage à 25 mg/ml (CIP 34009 376 841 1 8) réservés à l'usage pédiatrique ne sont pas concernés par cette réévaluation.

logique de privilégier le tocilizumab car il n'a pas été démontré dans la littérature de supériorité clinique d'un anti-TNF, du rituximab ou de l'abatacept en monothérapie par rapport au méthotrexate seul, à la différence du tocilizumab.

Seuls certains anti-TNF α ont l'indication dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX en association au MTX : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pégol ou en monothérapie : adalimumab, étanercept.

Les recommandations européennes de l'EULAR² ont été révisées en 2013³. Leur version antérieure datée de 2010⁴ laissait une place à une biothérapie de 1^{ère} ligne chez des patients avec des facteurs de mauvais pronostic (maladie très active, dommages structuraux précoces). Cette mention a été supprimée. Les recommandations françaises actuelles (2014) de la Société Française de Rhumatologie⁵ (SFR) n'évoquent pas la possibilité d'une biothérapie chez des patients naïfs de DMARD conventionnel. Les recommandations américaines de l'ACR, qui en 2012 permettaient dans des cas de haute activité de la PR avec des facteurs de mauvais pronostics d'envisager une biothérapie de 1^{ère} ligne, n'évoquent plus cette possibilité dans leur dernière version révisée en 2015⁶. En cas de PR avec une activité importante un DMARD conventionnel en monothérapie (MTX en 1^{ère} intention) ou éventuellement en association est préconisé.

Actuellement, il est considéré préférable de laisser la possibilité aux patients de répondre au traitement de 1^{ère} ligne en particulier au méthotrexate avec une stratégie dynamique d'adaptation thérapeutique et de permettre, le cas échéant, l'introduction d'une biothérapie à un stade précoce pour les patients pour qui cela est nécessaire et donc sans perte de chance significative.

En décembre 2015⁷, la Commission avait estimé, qu'en l'état actuel de la stratégie thérapeutique préconisée **Erreur ! Signet non défini.** pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, à savoir une prescription en 1^{ère} intention de DMARD conventionnel (MTX, éventuellement léflunomide ou salazopyrine), la prescription d'un biologique (en association avec le MTX ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifiait pas en 1^{ère} ligne.

La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, était le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

² European League Against Rheumatism.

³ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: October 25, 2013 doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.

⁴ Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, 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.

⁵ Cécile Gaujoux Viala, Laure Gossec, Alain Cantagrel et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014; 81 : 303–312.

⁶ Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68:1-26.

⁷ HAS. Avis de la commission de Transparence sur ROACTEMRA. Extension d'indication. 16/12/2015.

1 Tableau 1 : informations administratives et réglementaires

Spécialité DCI Voie d'administration	Indication AMM dans la PR chez les patients naïfs ⁸ (Date AMM initiale)	Posologie	Conditions de prescription et de délivrance
<p>ENBREL Etanercept Voie injectable</p>	<p>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. (AMM initiale : 03/02/2000 - procédure centralisée)</p>	<p>Dose recommandée de 25 mg administré 2 fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine (équivalente à deux injections de 25 mg administrées de façon rapprochée) ont été démontrées.</p>	<p>Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.</p>
<p>HUMIRA Adalimumab Voie injectable</p>	<p>HUMIRA en association avec le méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été démontré qu'HUMIRA, en association au méthotrexate, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique. (AMM initiale : 08/09/2003 - procédure centralisée)</p>	<p>Posologie recommandée : une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée.</p>	<p>Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière. Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et hépatologie, dermatologie, pédiatrie et médecine interne. Médicament d'exception.</p>

⁸ Pour les autres indications se reporter au RCP des produits
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Spécialité DCI Voie d'administration	Indication AMM dans la PR chez les patients naïfs ⁸ (Date AMM initiale)	Posologie	Conditions de prescription et de délivrance
REMICADE Infliximab Voie injectable	<p>REMICADE, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p> <p>(AMM initiale : 13/08/1999 - procédure centralisée)</p>	3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.

1

1 02.2 Rappel des précédentes évaluations dans la polyarthrite 2 rhumatoïde

3 2.2.1 Adalimumab (HUMIRA)

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2004 : Inscription Sécurité Sociale et collectivités 15 septembre 2004 : Nouveau libellé d'indication 02 novembre 2005 : Extension d'indication (patients naïfs au méthotrexate)
SMR	Important
ASMR (libellé)	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR de niveau II d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.

4

5 2.2.2 Etanercept (ENBREL)

Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2002 (Demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités)
SMR	Important.
ASMR (libellé)	En cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, en dépit de sa commodité d'emploi et de la moindre fréquence des phénomènes de sensibilisation, ENBREL, en l'absence d'études comparatives, partage le niveau d'ASMR (niveau III) de l'infliximab (REMICADE) associé au MTX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'infliximab (REMICADE), ENBREL présente une ASMR modérée (niveau III) par rapport à ce type de prise en charge. Chez les patients non précédemment traités par le MTX en l'absence de contre-indication au MTX, les données disponibles et des incertitudes sur la tolérance à long terme ne permettent pas de recommander la prescription systématique d'ENBREL en première intention et <i>a fortiori</i> de le situer versus MTX. En cas de contre-indication au MTX (en particulier insuffisance rénale ou hépatique), ENBREL présente une ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle.
Date de l'avis (motif de la demande)	2 mars 2005 (Modification du libellé d'indication et du schéma posologique)
SMR	Important
ASMR (libellé)	En association avec le MTX, ENBREL apporte une ASMR de niveau II, en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par MTX seul.
Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données dans l'indication polyarthrite rhumatoïde)
SMR	Important
ASMR (libellé)	Non modifié
Date de l'avis (motif de la demande)	4 février 2009 2 octobre 2013 (Renouvellement d'inscription)
SMR	Important
ASMR (libellé)	Non modifié

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

2.2.3 Infliximab (REMICADE)

Date de l'avis (motif de la demande)	8 novembre 2000 (Extension d'indication : polyarthrite rhumatoïde)
SMR	Important
ASMR (libellé)	Cette spécialité en association avec le MTX présente une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport au traitement par MTX seul.
Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} septembre 2004 (Inscription collectivités dans l'extension d'indication : spondylarthrite ankylosante, modifications des conditions d'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn)
SMR	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu de son efficacité démontrée à long terme dans l'amélioration des capacités fonctionnelles et dans le ralentissement de la destruction articulaire chez les patients atteints de PR, ainsi que des données fournies en matière d'effets indésirables, REMICADE en association au MTX, présente une ASMR de niveau II par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par MTX seul.
Indication	<p>Polyarthrite rhumatoïde (nouveau libellé) REMICADE en association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée. - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>
Date de l'avis (motif de la demande)	26 avril 2006 (Modification et extensions indications (notamment polyarthrite rhumatoïde chez les naïfs de MTX).
SMR	Important
ASMR (libellé)	En association au MTX, REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le méthotrexate seul.

02.3 Informations sur le médicament au niveau international

2.3.1 Adalimumab (HUMIRA)

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni	Non	Traitement de 1 ^{ère} intention dans la PR
Irlande, Norvège, Portugal, Suède	Oui	Traitement de 1 ^{ère} intention dans la PR

1 2.3.2 Etanercept (ENBREL)

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique, Pays-Bas, Royaume-Uni	Non	
Espagne	Oui	Traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate, remboursé à 100% à l'hôpital.
Italie	Oui	Traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate, remboursé à 100%.

2

3 2.3.3 Infliximab (REMICADE)

4 En Europe, REMICADE est pris en charge :

5

- 6 - sans conditions particulières en Allemagne, Danemark, Espagne, Grèce, Irlande, Italie, Lithuanie, Luxembourg, Norvège, Pays Bas, Portugal, République Tchèque, Suisse,
- 7
- 8
- 9 - avec des conditions particulières variables selon les pays (Autriche, Belgique, Estonie, Finlande, Latvie, Royaume Uni, Croatie, Hongrie, Pologne, Roumanie, Royaume Uni, Slovaquie, Slovénie.
- 10
- 11
- 12

13 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

14

15 03.1 Médicaments

16 Cf tableau 2 ci-après.

17

18 03.2 Autres technologies de santé

19 Sans objet.

20

21 ► Conclusion

22 **Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

23

1 Tableau 2 : médicaments indiqués dans la PR chez les patients naïfs de traitement

NOM (DCI)	CPT	Indication dans la PR	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	Traitement de la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indications). ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Chez ces patients, ENBREL ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.	02/10/2002 (Inscription)	Important	En cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX, en dépit de sa commodité d'emploi et de la moindre fréquence des phénomènes de sensibilisation, ENBREL, en l'absence d'études comparatives, partage le niveau d'ASMR (niveau III) de l'infliximab (REMICADE) associé au MTX dans le traitement de la PR. En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'infliximab (REMICADE), ENBREL présente une ASMR modérée (niveau III) par rapport à ce type de prise en charge. Chez les patients non précédemment traités par le MTX en l'absence de contre-indication au MTX, les données disponibles et des incertitudes sur la tolérance à long terme ne permettent pas de recommander la prescription systématique d'ENBREL en 1 ^{ère} intention et <i>a fortiori</i> de le situer versus MTX. En cas de contre-indication au MTX (en particulier insuffisance rénale ou hépatique), ENBREL présente une ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle.	Oui
		ENBREL peut être utilisé seul ou en association avec le MTX dans le traitement de la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indications). ENBREL est également indiqué	02/03/2005 (Modification libellé indication PR)	Important	En association avec le MTX, ENBREL apporte une ASMR de niveau II, en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par MTX seul.	Oui

NOM (DCI)	CPT	Indication dans la PR	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
		dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Chez les patients atteints de PR, il a été démontré qu'ENBREL, utilisé seul ou en association avec le MTX, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.				
BENEPALI (étanercept) <i>Biogen Idec</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	Idem ENBREL	02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'ASMR par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
REMICADE (infliximab) <i>MSD</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	En association avec le MTX : la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée. - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006 (Extension naïf de MTX)	Important	En association au méthotrexate, REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par méthotrexate seul.	Oui ⁹

⁹ Médicament réservé à l'usage hospitalier.

NOM (DCI)	CPT	Indication dans la PR	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
(infliximab) INFLECTRA <i>Hospira France</i> REMSIMA <i>Biogaran</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	Idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, n'apporte pas d'ASMR par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui ⁹
FLIXABI (infliximab) <i>Biogen France</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	Idem REMICADE	29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Non
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	En association au MTX : -le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate. -le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.	02/11/2005 (Extension naïf de MTX)	Important	En association au méthotrexate, HUMIRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau II d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au méthotrexate seul chez les patients naïfs de méthotrexate.	Oui

NOM (DCI)	CPT	Indication dans la PR	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
SIMPONI (golimumab) MSD	Immunosuppresseur anti-TNF- α	En association avec le MTX : -le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate. -le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012 (Inscription)	Important Insuffisant ¹⁰	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui Non
CIMZIA (certolizumab pégol) UCB	Immunosuppresseur anti-TNF- α	En association au MTX, indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).	<i>Evaluation en cours (Extension naïf de MTX ou autres DMARDs)</i>			Non

¹⁰ **Chez les patients naïfs de MTX**, en raison de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes de répondeurs ACR 50 par rapport au MTX seul et, du faible recul en termes de tolérance, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est insuffisant, au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population.

NOM (DCI)	CPT	Indication dans la PR	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
ROACTEMRA (tocilizumab) <i>Roche</i>	Immunosuppresseur Inhibiteur d'interleukine	En association au MTX, traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	16/12/2015 (Extension naïf de MTX)	Insuffisant	-	Non

04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

04.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR de ENBREL, HUMIRA et REMICADE dans la PR chez les patients naïfs de MTX (cf paragraphes 05 et 06 ci-après).

04.2 Sources des données identifiées dans la littérature

Sans objet.

04.3 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Sans objet.

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

05.1 Adalimumab (HUMIRA)

Le laboratoire a fourni des résultats à 10 ans de la phase d'extension en ouvert d'une étude de comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'adalimumab associé au méthotrexate versus méthotrexate ou adalimumab en monothérapie chez les patients avec une PR précoce et active naïfs de traitement par méthotrexate (DE013-PREMIER)^{11,12}, étude précédemment examinée par la Commission de la transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription (Avis du 16 mars 2016).

05.2 Etanercept (ENBREL)

Le laboratoire a fourni 2 études comparatives, randomisées, en double aveugle :

- l'étude ERA^{13,14}, étanercept versus méthotrexate en monothérapie dans le traitement de la PR récente, active et érosive. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle pour la 1^{ère} année, puis en ouvert en 2^{ème} année et extension sur 3 ans. Les patients inclus avaient une PR récente (ancienneté de la maladie de moins de 3 ans), active (avant le sevrage DMARD) au début de l'étude démontré par au moins 10 articulations gonflées, au moins 12 articulations douloureuses, n'avaient pas été traités

¹¹ Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.

¹² Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol* 2014; 41: 5-14.

¹³ Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000; 343:1586-93.

¹⁴ Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443-50.

précédemment par le méthotrexate (632 patients randomisés). L'aire sous la courbe de la réponse ACR-N de l'inclusion à 1 an avec l'éтанercept a été significativement supérieure au méthotrexate, dès la 2^{ème} semaine (critère de jugement principal). La progression radiologique à 6 mois et 12 mois était plus faible dans le groupe éтанercept que dans le groupe méthotrexate (critère de jugement principal). Il a été observé moins d'érosions radiographiques chez les patients ayant reçu éтанercept 25 mg versus les patients ayant reçu du méthotrexate. Le nombre de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 et 70 a été supérieur dans les groupes des patients ayant reçu éтанercept 25 mg par rapport aux patients ayant reçu du méthotrexate.

Il a été observé une amélioration de tous les critères des mesures individuelles de l'activité de la maladie qui composent le critère ACR (déverrouillage matinal, PGA, HAQ, taux de CRP) qui se stabilisaient jusqu'au 24^{ème} mois.

- l'étude COMET^{15,16}, comparant éтанercept + méthotrexate versus méthotrexate seul chez des patients avec une PR précoce, naïfs de méthotrexate, a été précédemment examinée par la Commission de la transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription d'ENBREL (Avis du 2 octobre 2013).

05.3 Infliximab (REMICADE)

Le laboratoire a fourni 4 références bibliographiques :

- une méta-analyse¹⁷ compilant les résultats de 22 études cliniques (n=11 374) a évalué l'efficacité des médicaments biologiques, dont les anti-TNF en association au MTX, chez des patients atteints de PR et naïfs de traitement par MTX (7 études, n=4002) ou ayant une réponse inadéquate au MTX. Cette méta-analyse a été précédemment examinée par la Commission de la transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription d'ENBREL (Avis du 2 octobre 2013). Les résultats ont montré que l'association d'un médicament biologique au MTX permet d'obtenir une efficacité statistiquement supérieure à celle du MTX seul (groupe MTX + placebo) chez les patients atteints de PR naïfs de MTX, en termes de réponse ACR50, variation du score mTSS, réponse ACR20 et nombre de patients en rémission.
- l'étude clinique BeSt¹⁸ (N=508) a évalué l'efficacité clinique et radiologique de 4 stratégies thérapeutiques incluant ou non des corticoïdes et/ou de l'infliximab, chez des patients atteints de PR précoce, naïfs de traitements antérieurs par DMARD autres que les antipaludéens. Cette étude a mis en évidence qu'au cours de la 1^{ère} année de suivi, les patients ayant reçu un traitement initial comprenant soit de la prednisone (bras 3 DMARD + corticoïdes) ou de l'infliximab (bras 2 MTX + infliximab) ont montré une amélioration physique plus rapide (score HAQ-DI), une progression moindre des lésions articulaires (score mTSS), moins de progression vers une maladie érosive, moins d'événements indésirables que les patients traités par une monothérapie séquentielle de DMARD

¹⁵ Emery P, Breedveld FC, Hall S, 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. *Lancet* 2008; 372: 375-82.

¹⁶ Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, 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 Rheum* 2010; 62: 674-82.

¹⁷ Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, 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.

¹⁸ Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: S126-35.

conventionnels ou ayant reçu une association progressive de traitement selon la réponse clinique (stratégie « step-up »).

- les résultats à 5 ans de l'étude clinique NEO-RACo¹⁹ (N=81) ayant évalué le schéma associant méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine + prednisolone pendant 6 mois + placebo versus ce schéma pendant 2 ans + infliximab les 6 premiers mois, chez des patients atteints de PR précoce et naïfs de DMARD, montrent que l'association de DMARD conventionnels et de corticoïde induit une rémission de la maladie et diminue l'évolution radiologique chez la plupart des patients à 5 ans. L'ajout d'infliximab à l'instauration du traitement pendant 6 mois n'a pas amélioré ces résultats.
- l'étude de phase IV (IDEA)²⁰ (n=112) a montré que chez des patients atteints de PR et naïfs de DMARD ou de corticoïdes, le traitement de 1^{ère} ligne avec le MTX + haute dose de corticoïdes en IV, a donné lieu à un contrôle efficace de la maladie avec peu de dommages structurels. Aucune différence statistiquement significative n'a été montrée entre cette association MTX + corticoïdes et l'association MTX + infliximab.

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

06.1 Adalimumab (HUMIRA)

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013. Ces données ne mettent pas en évidence de signal nouveau. Depuis la dernière évaluation par la Commission en mars 2016, le RCP n'a pas été modifié.

06.2 Etanercept (ENBREL)

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 3 février 2014 au 2 février 2015. Ces données ne mettent pas en évidence de signal nouveau. Depuis la dernière évaluation par la Commission en juin 2015, le RCP n'a pas été modifié.

06.3 Infliximab (REMICADE)

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 24 août 2010 au 23 août 2015.

Depuis la dernière évaluation par la Commission en mars 2012, les informations du produit contenues dans le RCP ont été mises à jour pour intégrer les événements indésirables suivants : infection disséminée après vaccination par BCG des enfants exposés in utero à l'infliximab, augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus, risque d'agranulocytose pour les nourrissons exposés in utero à l'infliximab et aggravation des symptômes de dermatomyosite.

¹⁹ Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1954-61.

²⁰ Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 75-85.

07 AUTRES DONNEES

07.1 Données de prescription

7.1.1 Adalimumab (HUMIRA)

Selon les données du panel IMS Analysis Manager Hiver 2015, HUMIRA a fait l'objet de 128 049 prescriptions dont 22 286 dans la polyarthrite rhumatoïde et 2 508 dans la polyarthrite, sans précisions.

7.1.2 Etanercept (ENBREL)

Selon les données du panel IMS Analysis Manager Hiver 2015, ENBREL a fait l'objet de 75 908 prescriptions dont 34 045 dans la polyarthrite rhumatoïde et 4 256 dans la polyarthrite, sans précisions.

7.1.3 Infliximab (REMICADE)

En 2015, 731 902 unités de REMICADE ont été vendues, toutes indications confondues, soit 22% des unités totales du marché des biothérapies (*Source : données Gers officine + hôpital*).

Les prescriptions de REMICADE se répartissent de la façon suivante (*Source : segmentation par la société Trinity à partir de la période Q4 2015*) :

- 65,8% dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales,
- 29% dans les rhumatismes inflammatoires chroniques dont 7,2% dans la polyarthrite rhumatoïde, 16,6% dans la spondyloarthrite ankylosante et 5,1% dans le rhumatisme psoriasique,
- 5,2% autres, dont le psoriasis.

08 RESUME & DISCUSSION

Les données cliniques fournies ne comportent pas de nouvel élément sur la pertinence clinique de l'utilisation en 1^{ère} ligne de l'adalimumab, de l'étanercept ou de l'infliximab chez les patients adultes atteints de PR active, sévère et naïfs de traitement par DMARD. Dans la mesure où dans les études fournies par les laboratoires les patients pouvaient être traités par le méthotrexate (traitement de référence de 1^{ère} intention dans la PR), la transposabilité des données à la pratique recommandée n'est pas garantie.

Les profils de tolérance connus de l'adalimumab, de l'étanercept ou de l'infliximab ne sont pas modifiés.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de l'adalimumab, de l'étanercept et de l'infliximab sur la morbidité, à condition de respecter la stratégie thérapeutique actuelle qui privilégie l'utilisation du MTX en 1^{ère} intention, ou à défaut un autre DMARD conventionnel (cf chapitre 09). Compte tenu de l'absence de résultats fournis, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur **Erreur ! Signet non défini.** 6 **Erreur ! Signet non défini.**, la prescription d'un biologique (en association avec le méthotrexate ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le

méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement). Par conséquent, comme leurs comparateurs cliniquement pertinents, l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab, objets de la présente évaluation, n'ont pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD).

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de fond.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ENBREL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate (1^{ère} ligne de traitement).
- ▶ Intérêt de santé publique
Compte tenu de :
 - la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et de sa prévalence estimée entre 0,3 et 1% de la population générale adulte **Erreur ! Signet non défini.**,
 - la couverture du besoin médical,
 - l'impact attendu sur la morbidité, dans le respect de la stratégie thérapeutique actuelle qui privilégie l'utilisation en 1^{ère} intention du MTX, ou à défaut un autre DMARD conventionnel,
 - l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ENBREL est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM « dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : sans objet.**

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique au médicament biosimilaire de ENBREL.