

AVIS DE LA COMMISSION

29 octobre 2003

**ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**(Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies)**  
**ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable**  
**(Boîte de 4 flacons)**

**Laboratoires WYETH LEDERLE**

etanercept

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.

Date de l'AMM européenne : 3 février 2000 – Rectificatif (EIT) : 16 juillet 2003

Motif de la demande: inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (EI) « Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

étanercept

### 1.2. Originalité

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF- $\alpha$ .

### 1.3. Indications

#### Indications antérieures à la demande :

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez ces patients, Enbrel ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.

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

#### Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

### 1.4. Posologie

Le traitement par ENBREL doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic du traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

#### *Adultes (18-64 ans)*

25 mg d'ENBREL reconstitués dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, est la dose recommandée pour une réponse thérapeutique optimale.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose de 25 mg administrée une fois par semaine donne une réponse thérapeutique plus lente et peut être moins efficace.

Dans le rhumatisme psoriasique, l'administration de doses autres que 25 mg deux fois par semaine n'a pas été étudiée.

### *Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)*

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

### *Enfants et adolescents ( $\geq 4$ à $< 18$ ans)*

0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) après reconstitution de 25 mg d'ENBREL dans 1ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections.

### *Insuffisants rénaux et hépatiques*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC 2003**

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs sélectifs
11	:	Etanercept

### **2.2. Médicaments à même visée thérapeutique**

Ce sont les AINS associés éventuellement à un traitement de fond du rhumatisme psoriasique : méthotrexate, sulfasalazine, sels d'or, ciclosporine, immunosuppresseurs.

## **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### **3.1. Efficacité**

Deux études versus placebo ont été fournies dans le dossier :

1) Une étude de phase II a comparé l'efficacité de l'éтанерcept (25 mg en sous cutané deux fois par semaine) au placebo pendant 12 semaines chez 60 malades présentant un rhumatisme psoriasique actif avec ou sans lésions cutanées de psoriasis.

La randomisation a été stratifiée sur la prise concomitante de méthotrexate.

58 malades traités dans la première phase par étanercept et placebo ont continué jusqu'à 24 semaines l'étude en ouvert sous étanercept.

Critère de jugement principal : taux de réponse « Psoriatic Arthritis Response Criteria » (PsARC) à S12

Le PsARC est un critère mesurant l'amélioration ou l'aggravation de la maladie et qui est basé sur les 4 paramètres suivants :

- évaluation globale par le patient
- évaluation globale par le médecin
- somme des scores de douleur de 78 articulations
- somme des scores de gonflement de 76 articulations

La réponse au traitement est définie par l'amélioration d'au moins 2 de ces 4 paramètres.

Critères secondaires : taux de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70, critère PASI (« Psoriasis Area and Severity Index » effet de l'étanercept sur lésions cutanées de psoriasis).

Résultats :

A 12 semaines, l'étanercept s'est montré plus efficace que le placebo sur le critère PsARC : 26 répondeurs soit 87 % dans le groupe étanercept versus 7 répondeurs soit 23 % dans le groupe placebo.

Critères secondaires : taux de réponse ACR 20, ACR 50, ACR 70 et PASI à 12 semaines

Taux de réponse	Placebo	étanercept
	(N=30)	(N=30)
ACR 20	4 (13 %)	22 (73%)
ACR 50	1 (3%)	15 (50%)
ACR 70	0 (0%)	4 (13%)
	(N=19)	(N=19)
PASI	0 (0%)	5 (26%)

L'étanercept a été plus efficace que le placebo sur les différents critères PsARC, ACR 20, ACR 50, ACR 70 et PASI à 12 semaines.

L'extension en ouvert à 24 semaines chez 58 malades traités par étanercept n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport aux résultats obtenus dans le groupe étanercept à 12 semaines.

2) Etude pivot: une étude de phase III a comparé, pendant 24 semaines, l'efficacité de l'étanercept (25 mg en SC deux fois par semaine) au placebo chez 205 malades âgés de 18 à 70 ans, présentant un rhumatisme psoriasique périphérique actif ( 3 articulations gonflées, 3 articulations douloureuses), avec au moins l'un des critères suivants : atteinte des interphalangiennes distales, arthrite polyarticulaire, arthrite mutilante, arthrite périphérique asymétrique, ou pseudo spondylarthropathie ankylosante. Ces malades avaient des lésions cutanées de psoriasis et n'avaient pas eu de réponse satisfaisante avec un traitement de fond antérieur.

La randomisation a été stratifiée sur la prise concomitante de méthotrexate.

Critère de jugement : taux de réponse ACR20 à 12 semaines

Une radiographie des mains et des pieds, montrant la progression du rhumatisme psoriasique (mesure de l'érosion et de l'interligne articulaire) a été prise à l'inclusion et à 24 semaines.

Critères secondaires : taux de réponse ACR 20 à 24 semaines, taux de réponse ACR 50 et ACR 70, critère PsARC, critère PASI à 12 et 24 semaines.

Résultats :

A 12 semaines, l'étanercept s'est montré plus efficace que le placebo sur le critère ACR20 : 60 répondeurs (59 %) dans le groupe étanercept versus 16 répondeurs (15 %) dans le groupe placebo.

Critères secondaires : nombre de répondeurs ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC et PASI à 24 semaines

Taux de réponse	placebo	étanercept
	N=104	N=101
ACR 20	14 (13,5%)	50 (49,5%)
ACR 50	4 (3,8%)	37 (36,6%)
ACR 70	1 (0,9%)	9 (8,9%)
PsARC	24 (23,1%)	71 (70,3%)
	N=62	N=66
PASI	2 (3,2%)	15 (22,7%)

L'étanercept a été plus efficace que le placebo sur les différents critères PsARC, ACR 20, ACR 50, ACR 70 et PASI à 24 semaines.

Les lésions cutanées du psoriasis ont été améliorées dans le groupe étanercept par rapport au groupe placebo.

### 3.2. Effets indésirables

Dans les études présentées, il n'a pas été observé de différence de fréquence des effets indésirables entre les groupes étanercept et placebo, excepté pour le nombre de réactions au point d'injection qui est plus important dans le groupe étanercept que dans le groupe placebo (36 versus 9).

Les principaux événements indésirables rapportés dans le traitement par ENBREL dans toutes les indications sont :

- des infections (10 %) y compris des septicémies et des infections graves (mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV). La plupart de ces événements graves sont apparus chez des malades présentant des pathologies sous-jacentes qui, en plus de leur polyarthrite rhumatoïde

pouvaient favoriser la survenue une infection. Une surveillance attentive doit être exercée chez les malades traités par ENBREL et développant une infection.

- des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopénie),
- la formation d'auto-anticorps auto-immuns,
- des atteintes neurologiques dans 0,01% à 0,1 % des cas (sclérose en plaques, névrite optique ou myélite transverse)
- des réactions au point d'injection (environ 1/3 des malades),
- aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive,
- et des tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome).

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

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

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Le service médical rendu de cette spécialité est important

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

ENBREL apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport au méthotrexate chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit.

Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes chroniques : elle associe un traitement symptomatique (antalgiques ou AINS) à un traitement de fond.

Le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace est le méthotrexate. Cependant, il n'est pas constamment efficace. En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF.

ENBREL est donc un traitement qui peut être employé après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

#### **4.4. Population cible**

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,08-0,35] soit une estimation d'environ 88 000 personnes adultes (estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.
- 15% à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 6 500 à 10 500 patients atteints de rhumatismes psoriasiques de forme périphérique, sévère et évolutive présenteraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

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

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65 %**

##### **4.5.3 Médicament d'exception**