

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

**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 PHARMACEUTICALS FRANCE**

étanercept

Liste I

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

Date de l'AMM européenne : 3 février 2000 – Rectificatifs : 5 décembre 2002 (EIT dans le rhumatisme psoriasique) et 16 janvier 2004 (EIT dans la spondylarthrite ankylosante), 24 septembre 2004 (EIT dans le psoriasis)

Motifs de la demande:

- **Modification du libellé d'indication et du schéma posologique.**
- inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (EIT) « 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 ». Cette demande sera détaillée dans un autre avis.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

étanercept

### 1.2. Originalité

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF -á.

### 1.3. Indications

Modification du libellé de l'indication dans la polyarthrite rhumatoïde de :

**- Enbrel peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate dans le 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 les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été démontré qu'Enbrel, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution 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.

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

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

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

### 1.4. Posologie

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

Chaque flacon d'ENBREL 25 mg doit être reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation puis administré en injection sous-cutanée.

*Adultes (18-64 ans)*

### Polyarthrite rhumatoïde

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.**

### Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est 25 mg d'ENBREL administré deux fois par semaine. L'administration de doses autres que 25 mg deux fois par semaine n'a pas été étudiée.

### Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrés deux fois par semaine. Toutefois une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivies, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine. Le traitement par ENBREL doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Le traitement par ENBREL doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par ENBREL est indiquée, le schéma de durée de traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrés deux fois par semaine.

### *Sujets âgés (≥ 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 (≥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 préparations injectables, 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. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

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

### 2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des médicaments immunosuppresseurs sélectifs indiqués, chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Anti-TNF $\alpha$  :

adalimumab : HUMIRA

infliximab : REMICADE (agrément aux Collectivités seules)

HUMIRA est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.

REMICADE est indiqué dans les formes actives, en association avec le méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

Interleukine :

anakinra : KINERET

KINERET est indiqué en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

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

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde sont les spécialités à base de : méthotrexate, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine, hydroxychloroquine et sulfasalazine

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de fond : les spécialités à base de ciclosporine.

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

Le dossier comporte des études dans les trois indications suivantes :

- dans la polyarthrite rhumatoïde  : deux nouvelles études ont été présentées.
- dans le rhumatisme psoriasique  : pas de nouvelle donnée depuis octobre 2003. Deux études chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ont été de nouveau présentées. Ces études avaient déjà été examinées par la Commission de la Transparence et sont résumées dans l'avis d'ENBREL du 29 octobre 2003 (extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique). Elles ne seront pas détaillées dans ce document.
- dans le psoriasis (nouvelle indication)  : trois études versus placebo ont été présentées.

### 3.1. Efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde

Rappel : Les études cliniques précédemment examinées (avis de la Commission de la Transparence du 2 octobre 2002) ont montré une efficacité supérieure de l'éтанercept :

- par rapport au placebo chez des patients ayant déjà reçu un traitement de fond : le bénéfice absolu d'éтанercept par rapport au placebo était de 48% en termes de répondeurs sur le critère ACR 20 à 26 semaines.
- par rapport au méthotrexate chez des patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate. Le bénéfice absolu d'éтанercept par rapport au placebo était de 6 % à 1 an et de 12 % à 2 ans sur le critère SST.

Deux nouvelles études ont été déposées pour démontrer l'efficacité et la tolérance d'ENBREL dans la polyarthrite rhumatoïde :

- l'étude TEMPO dont l'objectif était de comparer l'association méthotrexate+éтанercept, au méthotrexate seul et à l'éтанercept seul.
- l'étude 160036 dont l'objectif était de comparer éтанercept 50 mgx1/sem à éтанercept 25 mgx2/sem et au placebo.

#### Etude TEMPO

L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association éтанercept + méthotrexate versus éтанercept seul ou méthotrexate seul.

Cette étude multicentrique randomisée, double aveugle, d'une durée de 2 ans, a inclus 682 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en échec à au moins un traitement de fond autre que le méthotrexate.

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- éтанercept 25 mg x2 par semaine en sous cutané + méthotrexate 7,5 à 20 mg/semaine (N=231)
- éтанercept 25 mg x2 par semaine (N=223)
- méthotrexate 7,5 à 20 mg/semaine par voie orale (N= 228)

#### Critères principaux de jugement :

- aire sous la courbe de l'indice ACR numérique (ACR-N)<sup>1</sup> à 24 semaines
- score total de Sharp à 52 semaines (score composite des érosions osseuses et du pincement de l'interligne articulaire).

#### Résultats en ITT :

L'âge moyen des patients était de 53 ans.

L'ancienneté de la maladie était de 6 ans (6 mois-26 ans).

Chez les patients ayant précédemment reçu du MTX (43 %), il n'y avait pas eu d'antécédent d'intolérance ou d'inefficacité.

---

<sup>1</sup> ACR-N : il est calculé sur la moindre amélioration des 3 paramètres suivants : nombre d'articulations sensibles, nombre d'articulations gonflées et la médiane des 5 autres paramètres de l'ACR. (douleur évaluée par le patient sur EVA, appréciation globale du patient, appréciation globale du médecin, impotence fonctionnelle appréciée par le patient HAQ, inflammation biologique). L'ACR- N utilise les mêmes paramètres que l'ACR 20 et comme l'ACR20, les valeurs des différents paramètres ont été calculées par rapport à la valeur de base. Pour la période d'observation, c'est l'aire sous la courbe qui est évaluée.

A 24 semaines, l'aire sous la courbe pour la réponse ACR-N a été significativement plus élevée sous étanercept + méthotrexate (18,3 %-années) et sous étanercept seul (14,7%-années) que sous MTX seul (12,2%-années).

L'étanercept seul s'est montré supérieur au MTX seul.

Evolution du score total de Sharp (SST) à 52 semaines :

	Méthotrexate N=214	Etanercept N=213	étanercept + méthotrexate N=221
Valeur basale du SST	48,2	43,8	44,1
Evolution du score total de Sharp	2,8 (1,08 ; 4,51)	0,52 (-0,10 ; 1,15)	-0,54 (-1,00 ; -0,07)

A 52 semaines, l'association étanercept + méthotrexate s'est montrée supérieure à l'étanercept et au méthotrexate sur le score total de Sharp et l'étanercept seul s'est montré supérieur au MTX seul.

Ces résultats se sont maintenus à 104 semaines.

Les patients sans aggravation radiographique étaient définis par une évolution du score de sharp 0,5.

Nombre de patients n'ayant pas eu d'aggravation du SST :

	méthotrexate	étanercept	étanercept + méthotrexate
Semaine 24	118/211 (55,9%)	142/209 (67,9%)	161/218 (73,9%)
Semaine 52	121/212 (57,1%)	144/212 (67,9%)	174/218 (79,8%)

A 24 et à 52 semaines, le nombre de patients n'ayant pas eu d'aggravation du SST sous étanercept + méthotrexate a été plus important que celui sous étanercept et que celui sous méthotrexate.

L'association étanercept + méthotrexate s'est montrée supérieure à l'étanercept et au méthotrexate sur l'ensemble des critères secondaires (ACR 20, ACR 50 et ACR 70, DAS 28, HAQ) à 52 et 104 semaines.

Le pourcentage de patients en rémission à la semaine 100 (DAS <1,6) a été plus important sous étanercept + méthotrexate (41 %) que sous étanercept (23 %) ou méthotrexate (16 %).

Une analyse en sous groupes a montré que les résultats des critères de jugement principaux et secondaires n'étaient pas modifiés, selon que les patients avaient reçu ou non un traitement antérieur par méthotrexate.

## Etude 16 0036

L'objectif de cette étude randomisée, double aveugle, multicentrique était de comparer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'étanercept 25 mgx2/semaine en 2 injections simultanées ou 2 injections espacées versus placebo, pendant 16 semaines chez 420 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active, traités ou non par MTX.

Les patients sous placebo pendant les 8 premières semaines, recevaient étanercept 25 mgx2/semaine pendant les 8 semaines suivantes.

	Placebo N=53	Etanercept 50 mgx1/sem N=214	Etanercept 25 mgx2/sem N=153
Nombre de répondeurs ACR 20	10 (19%)	107 (50%)	75 (49 %)

Le nombre de répondeurs ACR 20 à 8 semaines (critère principal) a été supérieur dans le groupe étanercept 50 mgx1/sem (107/214 soit 50 %) à celui du groupe placebo (10/53 soit 19%).

Etanercept 50 mgx1/sem a donc été supérieur au placebo et non inférieur à étanercept 25 mgx2/sem<sup>2</sup> (critère secondaire de jugement). L'analyse de non infériorité a été réalisée sur la population ITT.

### **3.2. Effets indésirables dans la polyarthrite rhumatoïde**

#### Etude TEMPO :

L'incidence des événements indésirables graves, infectieux ou non, a été comparable à 12 semaines, entre les groupes méthotrexate, étanercept et étanercept+ méthotrexate.

Nombre de patients (%)	EI graves non infectieux	EI graves infectieux
MTX seul	35 (15%)	15 (7 %)
étanercept seul	35 (16%)	14 (6 %)
étanercept +MTX	40 (17%)	13 (6%)
p	0,844	0,921

Deux patients sont décédés la première année, un sous MTX (embolie pulmonaire), l'autre sous étanercept (infection biliaire). Un 3<sup>ème</sup> patient est décédé 10 semaines après avoir quitté l'essai (AVC suivi d'une pneumonie).

L'incidence des tumeurs malignes a été comparable à celle observée lors des études précédentes (0,011 tumeurs malignes par patient-année).

<sup>2</sup> Hypothèse : Le test de non infériorité d'étanercept 50 mgx1/sem versus étanercept 25 mgx2/sem était basé sur l'hypothèse que le groupe étanercept 50 mgx1/sem ne devait pas montrer une perte de bénéfice de plus de 50 % du bénéfice observé dans le groupe étanercept 25 mgx2/sem.

Le bénéfice d'étanercept 25 mgx2/sem par rapport au placebo est de 30 %. 50 % de ce bénéfice correspond à 15 %.

La borne inférieure de l'IC 95% de la différence entre les 2 groupes étant -7,7%, cette borne se trouve incluse dans la limite prédéfinie des 15%.

La différence observée (dans son intervalle de confiance) entre étanercept 25 mgx2/sem et étanercept 50 mgx1/sem a permis de dire que étanercept 50 mgx1/sem a été non inférieur à étanercept 25 mgx2/sem

Un lupus a été diagnostiqué chez un patient du groupe étanercept.

Il a été observé davantage de cas d'augmentation des enzymes hépatiques ALAT et ASAT sous étanercept+méthotrexate (8%) et méthotrexate (8%) que sous étanercept seul (3%).

Le nombre de réactions au point d'injection a été plus important sous étanercept (21 %) que sous étanercept+ méthotrexate (11%).

#### Etude 160036

Le nombre de réactions au point d'injection a été plus important sous étanercept 25mgx2/sem (17,9%) et sous étanercept 50mgx1/sem (17,8%) que sous placebo (5,7 %).

Il n'a pas été observé de différence entre les 3 groupes pour la survenue d'infections.

#### Actualisation des données de tolérance post-marketing :

Sur la population exposée de février 2000 à février 2004, soit 329.000 patients-année, l'incidence des infections a été de 0,45 cas pour 1000 patients-année.

Depuis 1998, l'incidence calculée des atteintes démyélinisantes est de 0,34 cas pour 1000 patients-année.

Dans des études de cohorte chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été montré une augmentation du risque de lymphomes et de leucémies par rapport à la population générale.

Le taux de notifications spontanées des néoplasies a été de :

- 0,24 tumeur pour 100 patients-année d'août 2002 à février 2003
- 0,11 tumeur pour 100 patients-année de février 2003 à août 2003
- 0,14 tumeur pour 100 patients-année d'août 2003 à février 2004

Le taux de notifications des lymphomes a été de 0,03 cas pour 100 patients-année en juin 2002.

### **3.3. Conclusion dans la polyarthrite rhumatoïde**

Deux nouvelles études ont été présentées dans le dossier.

L'étude TEMPO a montré une efficacité supérieure de l'association étanercept+ MTX par rapport au MTX seul et à l'étanercept seul, et de l'étanercept seul par rapport au MTX seul à 24 semaines sur le critère ACR-N.

A 52 semaines, l'étanercept seul s'est montré supérieur au MTX seul sur le SST.

L'association etanercept + MTX s'est également montrée supérieure au MTX seul ainsi qu'à l'étanercept seul sur le SST.

Dans l'étude 160036, à 8 semaines, le taux de répondeurs ACR 20 a été supérieur dans le groupe étanercept 50 mgx1/sem (50 %) à celui du groupe placebo (19%).

L'étanercept 50 mgx1/sem a été non inférieur à étanercept 25 mgx2/sem.

D'après le RCP, les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par ENBREL, quelles que soient 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 d'une infection. Une surveillance attentive doit être exercée chez les malades traités par ENBREL et développant une infection.

- des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopenie),
- 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),
- une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive,
- des tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome).

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

### **4.1. Service médical rendu**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe peu d'alternatives.

La place de cette spécialité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu ou intolérants aux médicaments de fond, dont le méthotrexate, est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

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

En association avec le méthotrexate, ENBREL apporte une amélioration du service médical rendu 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 méthotrexate seul.

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

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un traitement de fond (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate.

ENBREL est un traitement qui peut être employé seul ou en association au méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

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

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients.

Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.

Environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement.

La population cible d'ENBREL dans cette indication serait comprise entre 10 500 et 26 000 patients.

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

Avis favorable au maintien de 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 le nouveau libellé d'indication de la polyarthrite rhumatoïde.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

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

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