



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 février 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément à l'arrêté du 5 août 2003 (JO du 5 septembre 2003)

ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 0,5 ml avec aiguilles et tampons alcoolisés (CIP : 377 191-0)

ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguilles et tampons alcoolisés (CIP : 377 195-6)

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

Boîte de 4 flacons de 4 ml et 4 seringues pré-remplies, avec 8 seringues, 20 aiguilles et 24 tampons alcoolisés (CIP : 376 841-1)

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés (CIP : 360 649-9)

ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés (CIP : 365 862-2)

Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

étanercept

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.

Code ATC : L04AB01

Médicament d'exception

Date de l'AMM :

ENBREL 25 mg et 50 mg, solutions injectables en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006

ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 4 août 2006

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 16 septembre 2002

ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 28 avril 2005

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. Indications :

Polyarthrite rhumatoïde

- « ENBREL en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
- ENBREL est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires, tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Rhumatisme psoriasique

- « Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »

Spondylarthrite ankylosante

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

Psoriasis en plaques

- « 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. »

2. Service médical rendu :

Polyarthrite rhumatoïde

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

➤ 6 études cliniques :

▪ 3 études comparatives :

- 2 études randomisées, en double aveugle :

- Etude étanercept versus sulfasalazine (résultats des premiers mois, la durée prévue de l'étude étant de 2 ans)¹,

¹ Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis 2006;65:1357-1362.

- Etude TEMPO² : étanercept + méthotrexate versus étanercept ou méthotrexate (résultats à 3 ans) et extension en ouvert sur 1 an (étanercept + méthotrexate),
 - 1 étude randomisée ouverte :
 - Etude ADORE³ : étanercept versus étanercept + méthotrexate (résultats à 4 mois)
 - 2 études prospectives non comparatives :
 - Etude après 6 mois de traitement par étanercept (Dore, 2007)⁴
 - Etude après 12 mois de traitement par étanercept (O'Dell, 2006⁵),
- 3 extensions d'étude non comparatives :
 - Extension de 5 ans de 2 études de 6 mois qui avaient comparé, en double aveugle, l'étanercept au placebo : résultats intermédiaires avec un suivi médian de 3 ans (Klareskog, 2006⁶)
 - Extension de 3 ans d'une étude de 2 ans qui avait comparé, en double aveugle, l'étanercept au méthotrexate (Genovese, 2005⁷)
 - Extension de plusieurs études cliniques ayant permis un suivi des patients sur 8 ans (Moreland, 2006⁸)
- 1 analyse des résultats d'efficacité issus de 4 études randomisées et de 2 extensions d'études en ouvert chez des patients ≥ 65 ans (Bathon, 2006⁹)
- 1 étude rétrospective concernant des patients traités initialement par infliximab, arrêté pour événement indésirable et ayant été traités secondairement par étanercept pour cause d'effet secondaire sous infliximab (Lannone, 2007¹⁰).

Un ensemble de données observationnelles portant sur la durée de maintien du traitement, le maintien des doses d'étanercept, l'apparition d'anticorps anti-étanercept, et la tolérance (notamment risque infectieux et de cancer) ont également été fournies. Ces données ont été examinées récemment par la Commission de la transparence (voir l'avis du 16 juillet 2008).

² van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3928-3939.

³ van Reil PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-1483.

⁴ Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:40-46.

⁵ O'Dell JR, Petersen K, Leff W, Palmer W, Schned EBlakely K et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydrochloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(2):213-218.

⁶ Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (ENBREL) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1578-1584.

⁷ Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Marin RW, Withmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1232-1242.

⁸ Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis : 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33(5):854-861.

⁹ Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, White B. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(2):234-243.

¹⁰ Iannone F, Trotta F, Montecucco C, Giacomelli R, Galeazzi M, Matucci-Cerinic M et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. *Ann Rheum Dis* 2007;66:249-252.

Rappel des conclusions de la commission :

« Les données fournies, conformes au RCP actuel d'ENBREL, ne permettent pas de modifier l'avis précédent de la Commission de la transparence sur la spécialité ENBREL dans son indication polyarthrite rhumatoïde et sur la place des différents anti-TNF α dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. »

Conclusion :

Les données fournies par le laboratoire dans l'indication polyarthrite rhumatoïde ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Dans cette indication, le laboratoire a fourni 8 nouvelles études dont :

- 1 étude comparative, ouverte, non randomisée versus REMICADE sur 24 patients (Lahdenne, 2003¹¹)
- 1 suivi de cohorte (Tynjälä, 2006¹²) ayant évalué l'impact du traitement par anti-TNF α sur la vitesse de croissance des enfants dans 3 hôpitaux finlandais
- 5 études prospectives non comparatives (Kietz, 2002¹³; Quartier, 2003¹⁴; Russo, 2002¹⁵; Simonini, 2002¹⁶; Schmeling, 2003¹⁷)
- 1 extension en ouvert (Lovell, 2006¹⁸) pendant 4 ans d'une étude randomisée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 2 ans chez 69 enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, précédemment examinée par la Commission de la transparence.

Conclusion :

Les données fournies par le laboratoire dans l'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

¹¹ Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.

¹² Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-1049.

¹³ Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002;61:171-173.

¹⁴ Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Am J Rheum* 2003;48(4):1093-1101.

¹⁵ Russo RAG, Katsicas MM, Zelasko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:723-726.

¹⁶ Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:777-780.

¹⁷ Schmeling H, Seliger E, Hornell G. Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:779-784.

¹⁸ Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1987-1994.

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence. Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication.

Rhumatisme psoriasique

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats de la phase d'extension¹⁹ de l'étude pivot précédemment examinée par la commission de la transparence (étude randomisée, versus placebo, en double-aveugle, d'une durée d'1 an, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique rhumatisme psoriasique périphérique actif avec ≥ 3 articulations gonflées, ≥ 3 articulations douloureuses et des lésions cutanées de psoriasis). Dans la phase d'extension en ouvert, les patients ont tous été traités par étanercept pendant 1 an.

Conclusion :

Les données fournies par le laboratoire dans l'indication rhumatisme psoriasique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence. Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication.

Spondylarthrite ankylosante

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats à 2 ans et 4 ans de l'extension en ouvert (Davis, 2007^{20,21}) de l'étude pivot placebo précédemment examinée par la commission de la transparence (étude16.0037, étude randomisée, versus placebo, en double-aveugle, d'une durée de 6 mois).

Conclusion :

Les données fournies par le laboratoire dans l'indication spondylarthrite ankylosante ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence. Le service médical rendu par cette spécialité est important dans cette indication.

Psoriasis en plaque

Dans cette indication, le laboratoire a fourni 3 études :

- 1 étude randomisée, versus placebo, en double aveugle, sur 3 mois (étude 117, Tying 2006²²) et son extension en ouvert sur 2 ans (Tying, 2007²³).

¹⁹ Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continues inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol 2006;33(4):712-721.

²⁰ Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, O Clegg D, Kivitz AJ et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis published on line 29 Oct 2007.

²¹ Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-1562.

²² Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet 2006;367:29-35.

- 1 étude randomisée, ouverte, ayant comparé deux schémas d'administration d'éta nercept (éta nercept en continu ou en discontinu), étude EASE (Moore, 2007)
- 1 étude d'extension en ouvert de 2 études pivots ayant comparé l'éta nercept 25 mg 2 fois / semaine à l'éta nercept 50 mg 1 fois / semaine (étude 115, Elewski, 2007²⁴).

Conclusion :

Les données fournies par le laboratoire dans l'indication psoriasis en plaque ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans cette indication.

3. Recommandations de la Commission de la transparence

- Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM pour les indications suivantes :

Polyarthrite rhumatoïde

- « ENBREL en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
- ENBREL est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires, tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

- « Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans. »

Rhumatisme psoriasique

- « 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. »

²³ Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007;143:719-726.

²⁴ Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, Strober BE, Simiens MA, Dunn M, Jahreis A et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2007;156:138-142.

Spondylarthrite ankylosante

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

- Dans le traitement du psoriasis en plaques, avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les formes graves chroniques de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

- La commission est en attente des données des études post-inscription en cours dans l'ensemble des indications.

Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %