



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

1<sup>er</sup> avril 2009

**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

Dernier rectificatif : 22 décembre 2008 (extension d'indication à l'enfant dans le psoriasis)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivité dans l'extension d'indication « Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Etanercept

## 1.2. Originalité

ENBREL est le premier anti-TNF $\alpha$  ayant une indication dans le psoriasis en plaques de l'enfant.

## 1.3. Indication

### 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. »

### Psoriasis en plaques de l'enfant

- « **Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »**

#### 1.4. Posologie

Le traitement par ENBREL doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée aux patients traités par ENBREL.  
ENBREL est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

##### • Adultes (18-64 ans)

###### Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrés deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées.

###### Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est 25 mg d'ENBREL administrés deux fois par semaine ou de 50 mg administrés une fois par semaine.

###### Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg administrés une 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 ou 50 mg une 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 ou 50 mg une fois par semaine.

##### • Enfants et adolescents

###### Arthrite Juvénile Idiopathique (4 ans et plus)

Dose de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3 à 4 jours entre deux injections.

###### Psoriasis en plaques de l'enfant (8 ans et plus)

**Dose de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine 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 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une 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.

##### • Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
L04 : Immunosuppresseurs  
L04 A : Immunosuppresseurs  
L04 AB : Inhibiteurs du Facteur Nécessaire des tumeurs alpha (TNF $\alpha$ )  
L04 AB01 : étanercept

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

ENBREL est le seul anti-TNF $\alpha$  indiqué chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement du psoriasis en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques : SORIATANE (acitrétine), NEORAL et SANDIMMUN (ciclosporine), NOVATREX 2,5 mg comprimé, METHOTREXATE BELLON, METOJECT (méthotrexate)

Autres thérapeutiques : Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants), photothérapie UVB.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude d'efficacité (étude 20030211) versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'étanercept chez 211 enfants et adolescents de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

#### Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques stable modéré à sévère défini comme ayant :
  - un PASI<sup>1</sup>  $\geq$  12,
  - un score d'évaluation globale du psoriasis par le dermatologue (PGA<sup>2</sup>)  $\geq$  3
  - une surface cutanée atteinte  $\geq$  10%,

<sup>1</sup> PASI (« Psoriasis Area Severity Index ») : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

<sup>2</sup> PQA (« Physician Global Assessment ») : évaluation globale par le médecin mesurée sur une échelle de 0 (absence de lésion) à 5 (érythème, infiltration et squames à un degré sévère).

- Patients avec un psoriasis évoluant depuis au moins 6 mois, et ayant déjà reçu ou recevant un traitement par photothérapie ou un traitement systémique du psoriasis (méthotrexate, ciclosporine ou rétinoïde), ou un psoriasis considéré par le dermatologue comme mal contrôlé par un traitement topique (dermocorticoïde d'activité au moins modérée ou analogue de la vitamine D3) d'au moins 6 semaines.

Critères de non inclusion :

- Psoriasis en gouttes, érythrodermique, ou pustuleux
- Autre maladie cutanée pouvant interférer avec l'évaluation
- Patients ayant déjà reçu des anti-TNF $\alpha$
- Autre pathologie concomitante sévère

Traitements antérieurs :

Une fenêtre thérapeutique de 14 jours était exigée après un traitement par puvathérapie, photothérapie UVB, traitement systémique du psoriasis, corticothérapie orale ou topique, traitement topique par vitamine A ou analogues de la vitamine D, anthranol, ou inhibiteurs de la calcineurine.

Une fenêtre thérapeutique de 30 jours était exigée après un traitement par biothérapie.

Traitements concomitants :

Les patients pouvaient appliquer des dermocorticoïdes de niveau II (faible) ou III (modéré) sur le cuir chevelu, les aisselles ou les plis de l'aîne.

Schéma de l'étude :

Cette étude s'est déroulée en 3 périodes :

**Période I : randomisée, en double aveugle, étanercept versus placebo pendant 12 semaines (semaines 0 à 12)**

Les patients traités par étanercept ont reçu une dose de 0,8 mg/kg une fois par semaine avec une dose maximum de 50 mg par semaine.

A partir de la quatrième semaine, les patients des deux groupes dont le PASI augmentait :

- de plus de 50% par rapport à l'inclusion et d'un minimum de 4 points à une visite ou,
  - de plus de 25% et d'un minimum de 4 points à chacune de deux visites consécutives,
- pouvaient entrer dans un **groupe échappement** et recevaient alors de l'étanercept associé à des traitements topiques en ouvert jusqu'à la semaine 12.

Les autres poursuivaient l'étude en double aveugle.

**Période II : non comparative, étanercept pendant 24 semaines (semaines 13 à 36)**

Tous les patients ayant terminé la phase I, y compris ceux du groupe échappement, ont reçu l'étanercept 0,8 mg/kg une fois par semaine.

Pour les patients n'ayant pas obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 24 ou PASI 75 à la semaine 36, il était possible d'arrêter l'étanercept ou d'ajouter un traitement par dermocorticoïdes de classe II ou III à l'étanercept jusqu'à la semaine 48.

**Période III : randomisée, en double aveugle, étanercept versus placebo pendant 12 semaines (semaines 37 à 48)**

Les patients obtenant une réponse PASI 50 à la semaine 24 ou PASI 75 à la semaine 36 étaient randomisés soit pour recevoir le placebo, soit pour continuer l'étanercept 0,8 mg/kg une fois par semaine jusqu'à la semaine 48.

Parmi eux, les patients ne maintenant pas une réponse PASI 75 étaient retraités par étanercept en ouvert jusqu'à la semaine 48.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une réduction du score PASI d'au moins 75% (PASI 75) après les 12 semaines de traitement de la période I.

Parmi les critères de jugement secondaires : pourcentage de réponses PASI 50, PASI 90, pourcentage de patients avec un score PGA de 0 ou 1 et qualité de vie (score CDLQI<sup>3</sup>) après 12 semaines.

Analyse statistique : l'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter. Les patients ayant intégré le groupe échappement et les patients ayant des valeurs manquantes, y compris ceux du groupe échappement, ont été comptabilisés comme des échecs du traitement. Une stratification des patients en fonction de l'âge (4-11 ans et 12-17 ans) était prévue dans le protocole.

Résultats:

### **PHASE I (Semaines 0 à 12) : étanercept versus placebo**

Un total de 211 enfants a été inclus dans la période I, dont 106 dans le groupe étanercept et 105 dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, la tranche d'âge 4-11 ans représentait 36% des patients et celle des 12-17 ans, 64%.

La surface cutanée atteinte médiane était de 20% (min 10,0 - max 95,0).

La durée médiane d'évolution du psoriasis était de 5,9 ans (min 0,3 - max 17,9).

Les patients avaient reçu une photothérapie ou un traitement systémique dans 57% des cas.

Le score PASI médian était de 16,4 (min 12 - max 56,7) et 99% des patients avaient un score PGA  $\geq$  3.

Le score CDLQI était de  $9,43 \pm 6,20$  sur l'ensemble des patients.

Au cours de la période I en double aveugle :

- dans le groupe placebo, 27 sur 105 patients sont entrés dans le groupe échappement, 78 ont terminé la période et un a arrêté l'étude (retrait de consentement) ;
- dans le groupe étanercept, 5 sur 106 patients sont entrés dans le groupe échappement, 100 ont terminé la période en aveugle et un a arrêté l'étude en raison d'effets indésirables.

- **Critère de jugement principal (analyse en ITT<sup>4</sup>) :**

Après 12 semaines en double-aveugle, il a été observé un pourcentage plus élevé de patients ayant atteint un PASI 75 dans le groupe étanercept que dans le groupe placebo : 57% (60/106) versus 11% (12/105),  $p < 0,0001$ .

La réponse a été du même ordre quelle que soit la tranche d'âge, 4-11 ans ou 12-17 ans (voir tableau 1).

**Tableau 1** : Pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 en fonction de la tranche d'âge après 12 semaines de traitement (Période I)

% réponse PASI 75 :	Etanercept	Placebo
<b>4-11 ans</b>	58% (22/38)	11% (4/38)
<b>12-17 ans</b>	56% (38/68)	12% (8/67)

Note : Dans la mesure où seuls 19 enfants de moins de 8 ans ont été inclus dans l'étude, l'indication a été limitée aux enfants à partir de 8 ans.

<sup>3</sup> « Children Dermatology Life Quality Index » : questionnaire de qualité de vie auto-rempli par le patient et destiné aux enfants d'âge scolaire atteints de maladies dermatologiques. Le CDLQI est composé de 10 questions se rapportant à la semaine précédente. Le score global va de 0 à 30. Plus la qualité de vie est altérée, plus le score est élevé.

<sup>4</sup> Les patients du groupe échappement étaient considérés en échec.

- **Critères de jugement secondaire :**

Une différence statistiquement significative en faveur de l'étanercept par rapport au placebo a été observée après 12 semaines sur les pourcentages de réponses PASI 50 et PASI 90, le pourcentage de patients ayant un score PGA de 0 ou 1 ainsi que pour l'amélioration de la qualité de vie (score CDLQI<sup>5</sup>) (voir tableau 2).

**Tableau 2 :** Résultats à 12 semaines sur les critères de jugement secondaires

Critères de jugement	Etanercept	Placebo	p
% réponse PASI 50	79/106 (75%)	24/105 (23%)	<0,001
% réponse PASI 90	29/106 (27%)	7/105 (7%)	<0,001
PGA (% patients ayant score 0 ou 1)	56/106 (53%)	14/105 (13%)	<0,001
CDLQI initial	8,86 ± 5,99	9,99 ± 6,37	-
CDLQI 12 semaines	3,2 ± 4,1	5,7 ± 5,2	<0,001

**PHASE II (semaines 13 à 36) : étanercept pendant 24 semaines chez tous les patients**

Parmi les 211 patients de la phase I, 208 ont été inclus dans la phase II, dont 105 issus du groupe étanercept (dont 5 avaient intégré le groupe échappement) et 103 issus du groupe placebo (77 n'ayant reçu que du placebo et 26 issus du groupe échappement ayant reçu de l'étanercept).

Chez les patients traités par étanercept pendant les phases I et II :

- le pourcentage de réponses PASI 75 a été 69% à la semaine 24 et de 68% à la semaine 36 ;
- le pourcentage de patients avec un score PGA de 0 ou 1 a été de 57% à la semaine 24 et de 53% à la semaine 36 ;
- le score CDLQ a été amélioré de 63% (score initial de 9,99 ± 6,37) à la semaine 36.

Chez les patients traités par placebo (phase I) puis par étanercept (phase II), les réponses PASI 75, PGA et CDLQI (semaines 24 et 36) ont été comparables à celles obtenues chez les patients traités par étanercept pendant les phases I et II.

**PHASE III (semaines 37 à 48) : prolongation du traitement par étanercept versus placebo pendant 12 semaines**

Parmi les patients de la phase II (tous traités par étanercept), 138 patients répondeurs ont été inclus dans la phase III (dont 94% avec une réponse PASI 75 à la semaine 36) et randomisés en 2 groupes :

- étanercept : 69 patients dont 64 avaient eu une réponse PASI 75
- placebo : 69 patients dont 65 avaient eu une réponse PASI 75

A l'issue des 12 semaines de traitement de la phase III :

- 49% des patients du groupe placebo ont eu une réponse PASI 75 ;
- 80% des patients du groupe étanercept ont eu une réponse PASI 75.

<sup>5</sup> CDLQ (« Children Dermatology Life Quality Index ») : questionnaire de qualité de vie auto-rempli par le patient et destiné aux enfants d'âge scolaire atteints de maladies dermatologiques. Le CDLQI est composé de 10 questions se rapportant à la semaine précédente. Le score global va de 0 à 30. Plus la qualité de vie est altérée, plus le score est élevé.

Note : les résultats des phases II et III sont à interpréter avec prudence dans la mesure où il s'agit de données exploratoires.

### **3.2. Tolérance**

Dans l'étude 20030211 décrite ci-dessus, les données de tolérance portent sur les 210 patients qui ont reçu au moins une dose d'éтанercept. Elles ont été recueillies depuis le début de l'étude jusqu'à 30 jours après la fin de l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections des voies aériennes supérieures (229,3 pour 100 patient-années) et des réactions au site d'injection (37,6 pour 100 patient-années). Celles-ci ont été d'intensité légère à modérée et généralement transitoires.

Quatre événements indésirables graves chez 3 patients sont survenus au cours de la deuxième période de l'étude (en ouvert) parmi lesquels 1 seul (pneumonie lobaire chez une fillette de 7 ans ayant un antécédent d'asthme) a été considéré comme lié à l'éтанercept.

Six patients ont arrêté l'étude pour événement indésirables : 1 patient au cours de la première période de l'étude (en double aveugle) pour bronchospasme (non grave) et 5 patients au cours de la deuxième période (en ouvert) pour pneumonie lobaire (grave), aggravation du psoriasis, dermatite atopique, spasmes musculaires et infection cutanée (non graves).

Aucun cas de cancer, d'infection opportuniste, de tuberculose, de démyélinisation, de pancytopénie, d'aplasie médullaire ou de réaction de type lupique n'a été rapporté pendant l'étude.

Des séries de cas publiées, n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu sur un total de 28 enfants et adolescents atteints de psoriasis modéré à sévère exposés à l'éтанercept pendant des périodes allant jusqu'à 31 mois,.

L'étude 20030211 doit être prolongée en ouvert afin d'obtenir des informations de tolérance à long terme, toutefois, les données chez les patients de moins de 8 ans (17 patients inclus dans la phase d'extension) resteront insuffisantes.

Il est prévu de réaliser une étude observationnelle, ouverte, prospective, à long terme (5 ans) pour compléter les informations sur la tolérance à long terme (risque d'infection grave, effet carcinogène, effets sur la croissance, autres effets inattendus) chez 200 patients dont 100 patients européens dans la population pédiatrique.

Le profil de tolérance de l'éтанercept chez l'enfant et l'adolescent atteints de psoriasis semble similaire à celui observé chez l'adulte ayant un psoriasis.

Par ailleurs, la FDA procède à l'évaluation du lien éventuel entre un traitement par la classe des anti-TNF $\alpha$ , dont l'éтанercept, et la survenue de lymphomes ou d'autres cancers chez des enfants et des adolescents (communiqué du 4 juin 2008). Cette évaluation fait suite à la déclaration d'une trentaine de cas de cancer survenus pendant une période de 10 ans chez des enfants et des jeunes adultes traités par anti-TNF $\alpha$  pour différentes indications dont l'arthrite juvénile et la maladie de Crohn. Les résultats de cette évaluation ne sont pas disponibles à ce jour.

### **3.3. Conclusion**

Dans une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 mois, chez 211 patients âgés de 4 à 17 ans, le pourcentage de patients ayant atteint une réduction du score PASI d'au moins 75% a été plus important avec l'éтанercept qu'avec le placebo (57% vs 11%,  $p < 0,0001$ ). Les patients avaient un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis au moins 6 mois et avaient déjà reçu ou recevaient un traitement par photothérapie ou un traitement systémique du psoriasis (méthotrexate, ciclosporine ou rétinoïde), ou mal contrôlé par un

traitement topique (dermocorticoïde d'activité au moins modérée ou analogue de la vitamine D3) d'au moins 6 semaines.

Les résultats des phases d'extension de cette étude suggèrent que l'effet observé après 3 mois de traitement avec étanercept s'est maintenu jusqu'à 1 an de traitement. Cet effet rémanent de l'étanercept paraît faible chez les patients ayant arrêté l'étanercept et mis sous placebo (un patient sur deux a rechuté à 3 mois).

Le profil des effets indésirables de l'étanercept dans cette population a été similaire à celui observé chez l'adulte, avec principalement des infections des voies aériennes supérieures et des réactions au site d'injection d'intensité légère à modérée et généralement transitoires. Toutefois, une trentaine de cas de cancer ayant été rapportée en 10 ans chez des enfants ou de jeunes adultes dans différentes indications, dont l'arthrite juvénile et la maladie de Crohn, la FDA a mis en œuvre une évaluation du risque de cancer qui ne peut être écarté. Des données de tolérance à long terme (5 ans) issues d'une étude observationnelle dans la population pédiatrique sont attendues.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Ces spécialités ont un effet symptomatique suspensif.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau induit par le psoriasis est important. Celui correspondant aux enfants d'au moins 8 ans ayant un psoriasis sévère et résistant ou intolérant aux autres traitements est faible.

On peut considérer que l'amélioration de la prise en charge de ces enfants constitue un besoin de santé publique du fait que le développement de médicaments pédiatriques constitue une priorité établie, et compte tenu des situations au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements.

Au vu des données disponibles (notamment efficacité à court terme versus placebo sur le PASI 75), il est attendu un impact faible d'ENBREL à court terme sur la morbidité et la qualité de vie chez l'enfant.

Les données ayant été obtenues sur une période relativement limitée, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait d'incertitudes sur le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement par ENBREL et la fréquence des récurrences éventuelles, et sur la tolérance à long terme, en particulier le risque carcinologique et infectieux.

Chez l'enfant, ENBREL ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ENBREL pour cette indication chez l'enfant.

Dans la population correspondant à l'extension d'indication (8-17 ans), le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison d'une efficacité modérée et d'une incertitude sur la tolérance à long terme (infections opportunistes, risque carcinogène).

Ces spécialités sont des traitements de seconde intention, après échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication pour la population concernée.

Le service médical rendu par les spécialités ENBREL est modéré chez l'enfant à partir de 8 ans et l'adolescent dans l'extension d'indication.

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

Les spécialités ENBREL apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients âgés de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

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

### **4.3.1. Stratégie thérapeutique<sup>6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13</sup>**

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète, des lésions. Chez l'enfant, le traitement dépend de l'âge, du type de lésions, de leur sévérité, de l'ancienneté de la maladie, du vécu de l'enfant et du retentissement de la maladie sur sa qualité de vie.

Dans les formes bénignes, on a recours aux traitements locaux : émollients, kératolytiques, analogues de la vitamine D3 (bien que n'ayant pas d'AMM chez l'enfant) et dermocorticoïdes. Les traitements locaux sont utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements systémiques.

La puvathérapie et la photothérapie UVB TL01 à bande étroite sont proposées en cas de psoriasis étendu et résistant aux traitements topiques (traitements de deuxième ligne). Ces traitements ne peuvent être utilisés qu'à partir de 6 ou 7 ans lorsque l'enfant est capable de rester seul dans une cabine. La puvathérapie n'est presque plus utilisée en raison de son potentiel carcinogène à long terme qui semble supérieur à celui de la photothérapie UVB à spectre étroit. L'association d'un traitement local (analogue de la vitamine D3 par exemple) à la photothérapie permet de diminuer la dose d'UVB.

Les traitements systémiques sont réservés aux formes sévères de psoriasis de l'enfant résistantes aux traitements locaux et à la photothérapie, cependant, les traitements

---

<sup>6</sup> Leaute-Labreze C. Traitement du psoriasis de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 286-90.

<sup>7</sup> Wilson JK et al Treatment of psoriasis in children: Is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 2003; 20:11-5.

<sup>8</sup> Brecher AR et al Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:171-82.

<sup>9</sup> Perrett CM et al Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 113-118.

<sup>10</sup> Mahé E et al Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137 : 1532-3.

<sup>11</sup> Pereira TM et al A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:651-6.

<sup>12</sup> Jain VK et al Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007; 46:320-2.

<sup>13</sup> Kopp T et al Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004; 151: 912-6.

systémiques disponibles chez l'enfant sont moins nombreux, moins bien validés que chez l'adulte.

L'acitrétine est généralement prescrite en traitement systémique de première intention dans les formes sévères réfractaires aux traitements locaux et à la photothérapie (lorsqu'elle est possible). Elle est particulièrement efficace dans traitement du psoriasis en plaques étendu, du psoriasis de type pustuleux, érythrodermique et palmo-plantaire ayant un fort retentissement sur la qualité de vie. L'acitrétine est utilisée à la dose de 0,5 mg/kg/jour. La dose minimale efficace doit être recherchée afin de limiter au maximum les effets indésirables à long terme, en particulier le retentissement sur le développement osseux et la croissance qui doivent être surveillés. Une contraception doit être instaurée chez les jeunes filles en âge de procréer.

La ciclosporine peut être envisagée en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'acitrétine, principalement dans les formes sévères de type pustuleux et érythrodermique. Le traitement doit être de courte durée (1 à 2 ans), compte tenu des risques de néphrotoxicité, d'hypertension artérielle ou d'immunodépression à long terme. La dose initiale est de 2,5 mg/kg/jour, elle peut être augmentée jusqu'à 5 mg/kg/jour sous réserve d'une bonne tolérance clinique (hypertension artérielle) et biologique (créatinémie).

Le méthotrexate est aussi utilisé pour traiter les formes sévères de psoriasis de l'enfant, bien que cette indication ne soit pas validée.

#### 4.3.2. Place d'ENBREL

ENBREL (étanercept) est un anti-TNF $\alpha$  déjà indiqué chez l'adulte dans le traitement systémique du psoriasis en plaques grave chronique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à au moins deux autres traitements systémiques parmi lesquels le méthotrexate, la ciclosporine ou à la photothérapie.

Chez l'enfant à partir de 8 ans et l'adolescent ayant un psoriasis en plaques sévère chronique, c'est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

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

La population cible d'ENBREL correspondant à l'extension d'indication est définie par les patients âgés de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Une étude épidémiologique anglaise<sup>14</sup> réalisée sur une population d'environ 7,5 millions de personnes permet d'estimer la prévalence du psoriasis à 0,55% chez les 0-9 ans et à 1,5% chez les 10-19 ans.

Une étude épidémiologique espagnole<sup>15</sup> réalisée sur un échantillon de 12.938 personnes représentatives de la population générale a estimé la prévalence du psoriasis à 0,4% chez les 0-10 ans et à 0,8 chez les 11-20 ans.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez le 8-17 est de l'ordre de 1% soit une population de 62.000 enfants et adolescents.

Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70%<sup>16, 17, 18, 19</sup> des cas de psoriasis soit 34.000 à 43.400 enfants et adolescents de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques.

---

<sup>14</sup> Gelfand JM. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. Arch Dermatol 2005 ; 41(December) : 1537-41

<sup>15</sup> Ferrandiz C. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma project: phase I). European Academy of Dermatology and Venerology 2001 ; 15 : 20-3

<sup>16</sup> Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence : evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International 2006 ; 48 : 526-30

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère chez l'enfant, cependant, il peut être admis, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5% (20% de formes modérées et sévères selon des données de la littérature<sup>20, 21</sup> et 2,3% des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 1.700 à 2.150 enfants et adolescents.

De même, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients atteints de psoriasis en échec aux autres thérapies, y compris les traitements systémiques et la photothérapie, toutefois, selon l'avis de l'expert et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, cette population ne devrait pas dépasser 500 patients dans la population des 8-17 ans.

#### **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. Médicament d'exception

La fiche d'information thérapeutique d'ENBREL sera actualisée en conséquence.

##### 4.5.2. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

##### 4.5.3. Taux de remboursement

65%

---

<sup>17</sup> Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. International Journal of Dermatology 2004 ; 43 : 654-58

<sup>18</sup> Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. JEA VD 2007 ; 21 : 762-65

<sup>19</sup> Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. Nouvel. Dermatol. 2004 ; 23 : 13-6

<sup>20</sup> Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49(2) : S57-61

<sup>21</sup> Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001; 137: 280-4