

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019*étanercept***ENBREL 25 mg et 50 mg¹**

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L04AB01 (immunosuppresseur, anti-TNF)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans les indications chez l'adulte²
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>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. »</p> <p>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. »</p> <p>Spondyloarthrite axiale : ▪ « Spondylarthrite ankylosante (SA) :</p>

¹ Détail des présentations concernées en Annexe² Les indications chez l'enfant font l'objet d'un avis séparé.

	<p>Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Spondyloarthrite axiale non radiographique : Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). » <p>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. »</p>
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable en flacon : 17/12/2001 ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 03/02/2000 ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26/09/2006 ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 18/12/2017 ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable en flacon : 28/04/2005 ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 28/04/2005 ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 16/07/2009 ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26/09/2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB01 Etanercept

02 CONTEXTE

La Commission examine les spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/09/2013 et renouvellement conjoint de la spécialité ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli inscrite le 20/03/2018.

Cet avis concerne le renouvellement d'inscription d'ENBREL uniquement dans ses indications chez l'adulte.

Pour rappel, dans ses avis précédents, la Commission avait considéré que le service médical rendu par ENBREL chez l'adulte était **important** dans les indications suivantes :

- 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).
- Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.
- Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel et la spondyloarthrite axiale sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
 - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Elle a considéré que le service médical rendu par ENBREL chez l'adulte était **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications suivantes :

- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate,

- Traitement du psoriasis chez les autres patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis.

Le laboratoire sollicite le maintien des appréciations précédentes de la Commission en termes de SMR.

A noter que le renouvellement d'inscription d'ENBREL dans ses indications chez l'enfant fait l'objet d'un avis distinct. Dans ce cadre, la Commission doit examiner la demande de réévaluation du service médical rendu d'ENBREL sollicitée par le laboratoire dans le « traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie ».

Par ailleurs, la Commission doit procéder à la réévaluation du SMR d'ENBREL, à la demande des Directions générales de l'offre de soins, de la sécurité sociale et de la santé, dans les indications pédiatriques suivantes :

- Traitement de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.
- Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 Indications chez l'adulte

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. »

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. »

Spondyloarthrite axiale :

- « Spondylarthrite ankylosante (SA) :

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

- Spondyloarthrite axiale non radiographique :

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des

signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

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. »

03.2 Indications chez l'enfant et l'adolescent³

Arthrite juvénile idiopathique:

- « Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. »

Psoriasis en plaques de l'enfant :

« Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP.

³ Indications non concernées par cet avis. Elles feront l'objet d'un avis séparé.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 nouvelles études cliniques chez l'adulte :

- les résultats de la phase d'extension ouverte à la semaine 104 de l'étude Dougados (2017, étude EMBARK⁴) versus placebo dans la spondylarthrite axiale précoce sans signe radiographique, dont les résultats jusqu'à la semaine 48 avaient déjà été pris en compte dans l'avis d'extension d'indication ;
- l'étude Dougados (2014, étude SPARSE⁵) de supériorité versus placebo en termes d'épargne d'AINS dans la spondylarthrite axiale ;
- l'étude Strohal et al. (2013, étude PRISTINE⁶) ayant comparé deux schémas posologiques de l'étaNERCEPT chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Aucune étude n'a été fournie dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Aucune étude versus comparateur actif n'a été fournie.

5.1.1 Etude EMBARK dans la spondylarthrite axiale sans signe radiographique – résultats à la semaine 104

L'efficacité et la tolérance de l'étaNERCEPT dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (absence de sacro-iliite à la radiographie standard définie selon les critères de New York modifiés), malgré un traitement optimal par AINS, ont été évaluées dans une étude de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle.

Un total de 225 patients a été randomisé : 111 patients dans le groupe étaNERCEPT 50 mg/semaine et 114 dans le groupe placebo.

Les patients répondaient aux critères de la classification ASAS⁷ de la SpA axiale, avec des symptômes évoluant depuis un peu plus de 2 ans dans chacun des 2 groupes.

Le score BASDAI était en moyenne de 5,96 (\pm 1,82) et le score ASDAS –hsCRP⁸ de 2,97 (\pm 0,96). L'évaluation de l'activité globale de la maladie par les patients à l'aide de l'échelle EVA était en moyenne de 5,77 (\pm 2,18). Le score moyen relatif aux douleurs dorsales était de 5,49 (\pm 2,39). Le handicap fonctionnel était important (score BASFI⁹ moyen de 4,2 (\pm 2,5) dans le groupe étaNERCEPT et 3,9 (\pm 2,5) dans le groupe placebo). L'utilisation concomitante d'AINS existait pour plus de 99 % de patients et en moyenne 19,5 % des patients avaient recours à des DMARD (« Disease

⁴ Dougados, M. et al. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1590-1598

⁵ Dougados M et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis : result of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16:481

⁶ Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J. Dermatol. Treat.* 2013;24:169-178.

⁷ ASAS : « Assessment of Spondyloarthritis international Society ».

⁸ **ASDAS-hsCRP (« Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - high sensitivity C Reactive Protein »)** : score ASDAS développé pour calculer le score ASDAS en cas de taux de CRP en-dessous de la limite de détection. Le score ASDAS comporte 5 items pour décrire l'activité de la maladie : la douleur rachidienne globale [question 2 du « Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index » (BASDAI)], la raideur matinale (question 6 du BASDAI), les douleurs articulaires périphériques (question 3 du BASDAI), l'évaluation de l'activité de sa maladie par le patient et la CRP. ASDAS <1,3 = maladie inactive, \geq 1,3 et < 2,1 = activité modérée, \geq 2.1-3.5 = activité importante, >3,5 = activité très importante.

⁹ **BASFI (« Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index »)** : ce score reflète le retentissement fonctionnel, c'est-à-dire l'incapacité à exécuter des actions de la vie quotidienne. Pour chacune des dix activités composant le score, il faut évaluer de 0 à 10 la facilité ou la difficulté à les effectuer pendant le mois passé. 0 signifie la facilité totale, 10 signifie l'impossibilité. Ce score est une aide au suivi des spondylarthrites ankylosantes. Le score global varie entre 0 et 10.

Modifying Antirheumatic Drug »). Aucun patient n'avait eu de traitement préalable par un anti-TNF. Une proportion de 88 % de patients avait une sacro-iliite et/ou une CRP élevée et correspondaient à la population de l'AMM.

Rappel des résultats aux semaines 12 et 48 :

La proportion de sujets répondeurs ASAS 40¹⁰ à la semaine 12 (critère de jugement principal) était de 32,38 % dans le groupe étanercept versus 15,74 % dans le bras placebo soit une différence de 16,64 % (p = 0,0062). La Commission avait relevé que l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 25 % utilisée pour calculer le nombre de sujets nécessaires de l'étude n'a pas été atteinte.

Après 12 semaines, l'ensemble des patients de l'étude ont été traités en ouvert par étanercept. A la semaine 48, 52 % des patients du groupe traité par étanercept depuis l'inclusion (semaine 0) ont été répondeurs ASAS 40.

Résultats à la semaine 104 :

Sur les 215 patients inclus (semaine 0), 169 patients ont terminé l'étude (semaine 104) dont 83 dans le groupe étanercept-étanercept et 86 dans le groupe placebo-étanercept. Le pourcentage de patients répondeurs ASAS 40 à la semaine 104 a été de 61 %.

Etant donné la méthodologie ouverte de la phase de prolongation de l'étude, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

5.1.2 Etude SPARSE dans la spondylarthrite axiale

Cette étude de phase IV, de supériorité, randomisée en double aveugle a comparé l'étanercept (50 mg 1 fois/semaine) au placebo en termes d'épargne en AINS selon le score ASAS-AINS¹¹ chez des patients ayant une spondylarthrite axiale active (BASDAI¹² ≥ 4) en échec à au moins 2 AINS pris à la dose maximale tolérée sur une période totale combinée d'un mois. A visite de screening, il a été demandé aux patients d'arrêter leur AINS et de le reprendre uniquement en cas d'exacerbation des symptômes. Les patients qui n'ont pas eu d'exacerbation de leurs symptômes pendant la phase de screening n'ont pas été inclus. Les patients qui ont eu une exacerbation de leurs symptômes devaient prendre un AINS pendant au moins 5 jours par semaine à 2/3 de la dose maximale autorisée pendant la semaine précédant la visite d'inclusion. Les patients déjà traités par biologique, par une dose > 10 mg/jour de prednisone ou équivalent pendant les 4 semaines précédant l'inclusion ou une injection intra-articulaire ou sous-cutanée de corticoïde n'étaient pas inclus. Les patients n'étaient pas inclus s'ils avaient une maladie inflammatoire du colon non contrôlée ou une uvéite.

Les patients ont été évalués après 8 semaines de traitement. Les patients de chaque groupe pouvaient rejoindre un groupe « échappement » après 4 semaines s'ils avaient une augmentation

¹⁰ **ASAS 40** : une réponse ASAS 40 est définie par une amélioration par rapport à la valeur d'inclusion d'au moins 40 % en valeur dans au moins 3 des 4 domaines suivants, avec une amélioration absolue d'au moins 20 unités (échelle de 0 à 100) :

- activité de la pathologie : évaluation de l'activité de la pathologie par le patient via une échelle visuelle analogique EVA 0-100 (« Patient's Global Assessment of disease activity VAS score »)
- douleur : évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA 0 -100) de la douleur dorsale (Total Back Pain VAS score)
- capacité fonctionnelle : évaluée par le score BASFI5 (échelle de 0-100)
- inflammation : évaluée par le score moyen des items 5 et 6 du BASDAI (EVA de 0-100), sans aggravation dans le 4^{ème} domaine.

¹¹ **Le score ASAS-AINS** prend en compte le type d'AINS, la dose totale quotidienne et le nombre de jour avec prise d'AINS pendant 7 jours avant chaque visite. Ce score reflète la consommation globale d'AINS au cours d'une période et varie de 0 à 200 ou plus (où 100 = 150 mg de diclofenac/jour, chaque jour de la période d'intérêt).

¹² **BASDAI (« Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index »)** : score basé sur la cotation de 0 à 10 de 6 items correspondant à 5 symptômes (fatigue, douleur vertébrale, douleur articulaire, enthésite, durée et sévérité de la rigidité matinale). Pour donner le même poids aux 5 symptômes, il est fait la moyenne des deux scores relatifs à la rigidité matinale, puis la moyenne des 5 scores, soit un score total variant de 0 à 10, les scores les plus élevés décrivant une plus grande sévérité. Un score ≥ 4 justifie la mise sous traitement biologique ou l'inclusion dans une étude évaluant une nouvelle thérapie pour la spondylarthrite ankylosante.

> 50 % de leur douleur dorsale ou du score BASDAI, malgré un traitement par AINS à la dose maximale tolérée, pour être traités par étanercept 50 mg 1 fois/semaine plus un AINS.

Tous les patients encore présents dans l'étude à la semaine 8 étaient éligibles pour une phase ouverte de 8 semaines supplémentaires pendant laquelle ils étaient traités par étanercept 50 mg 1 fois/semaine.

Le critère principal de jugement était la variation du score ASAS-AINS à la semaine 8 par rapport à l'inclusion dans la population en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité a été faite dans la population ITT modifiée comprenant tous les patients de la population ITT mais pour les patients du groupe échappement, seules les données collectées avant l'entrée dans le groupe échappement ont été utilisées.

Il a été estimé qu'un échantillon de 39 patients par groupe permettrait de mettre en évidence une différence de 30 sur la variation du score ASAS-AINS à la semaine 8 par rapport à l'inclusion avec une puissance de l'étude 90 % et un risque α de 5 % en faisant l'hypothèse d'un score ASAS-AINS moyen de 100 à l'inclusion et de 50 et 80 respectivement dans les groupes étanercept-étanercept et placebo-étanercept à la semaine 8.

Résultats :

Un total de 90 patients a été inclus dans l'étude dont 42 dans le groupe étanercept et 48 dans le groupe placebo.

Dans le groupe étanercept, 33 patients ont terminé la phase en double aveugle, 6 (14 %) ont intégré le groupe échappement et 3 ont arrêté l'étude (2 pour événement indésirable et 1 pour autre raison).

Dans le groupe placebo, 33 patients ont terminé la phase en double-aveugle, 11 (23 %) ont intégré le groupe échappement et 4 ont arrêté l'étude (1 pour événement indésirable, 1 pour réponse insuffisante et 2 pour autre raison).

Les patients étaient âgés de 38,8 ans et 38,9 ans respectivement dans les groupes étanercept-étanercept et placebo-étanercept, majoritairement de sexe masculin (57,1 % et 66,7 % respectivement).

A l'inclusion, le score BASDAI moyen était de $6,0 \pm 1,6$ dans le groupe étanercept et de $5,9 \pm 1,5$ dans le groupe placebo. Le score ASDAS-CRP¹³ moyen était de $6,0 \pm 1,6$ dans le groupe étanercept et de $5,9 \pm 1,5$ dans le groupe placebo avec une majorité des patients qui avaient une maladie élevée (45,2 % dans le groupe étanercept et 53,5 % dans le groupe placebo) ou très élevée (42,9 % et 39,5 % respectivement). Le score PGA¹⁴ moyen était de $6,4 \pm 1,5$ dans le groupe étanercept et de $6,2 \pm 1,3$ dans le groupe placebo.

Le score moyen ASAS-AINS à l'inclusion était de $98,2 \pm 39,0$ dans le groupe étanercept (n = 42) et de $93,0 \pm 23,4$ dans le groupe placebo (n = 45).

A l'inclusion, un patient du groupe placebo n'avait pas de valeur de score ASAS-AINS. La méthode d'imputation LOCF (« Last Observation Carried Forward ») a été utilisée, cependant, 3 patients ont été exclus du groupe placebo pour le calcul du score ASDAS-AINS moyen à l'inclusion sans justification.

Au cours de la période de traitement en double-aveugle, 4/42 patients (10 %) du groupe étanercept et 11/48 patients (23 %) du groupe placebo avait des valeurs manquantes pour le score ASAS-AINS. Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'était prévue initialement au protocole. Des analyses post-hoc ont été réalisées avec les méthodes d'imputation LOCF et BOCF (« baseline Observation Carried Forward »).

¹³ **ASDAS-CRP (« Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C Reactive Protein »)** : score regroupant plusieurs items cliniques (douleur au niveau du dos, du cou et des hanches, durée de la raideur matinale, évaluation globale de la maladie, degré de gonflement ou de douleur articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches et la CRP. Le score est calculé selon une formule complexe.

- Score < 1,3 : maladie inactive.
- Score $\geq 1,3$ et < 2,1 : activité modéré
- Score $\geq 2,1$ et < 3,5 : activité élevée.
- Score $\geq 3,5$: activité très élevée.

¹⁴ **PGA (« Physician Global Assessment »)** : appréciation globale de l'investigateur coté de 0 à 10.

Critère de jugement principal :

L'analyse principale devait être faite dans la population ITT, or seulement 39/42 patients dans le groupe étanercept et 42/48 patients dans le groupe placebo ont été inclus dans cette analyse sans justification pour les patients non inclus.

La variation du score ASAS-AINS à la semaine 8 par rapport à l'inclusion a été de $-63,9 \pm 6,1$ dans le groupe étanercept et de $-36,5 \pm 5,9$ dans le groupe placebo, soit une différence de $-27,3$ ($IC_{95\%} = [-44,2 ; -10,4]$, $p = 0,002$), proche de la différence attendue de 30 points.

Dans la population ITTmodifiée, les résultats ont été similaires à ceux de la « population ITT » avec une différence entre les groupes de $-27,8$ ($IC_{95\%} = [-44,8 ; -10,8]$, $p = 0,002$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre étanercept et placebo en termes de pourcentage de patients ayant diminué de 50 % le score ASAS-AINS à la semaine 8 (critère de jugement secondaire) : réduction de 66,7 % dans le groupe étanercept versus 45,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,077$, NS).

Résultats de la phase ouverte (résultats exploratoires) :

Chez les patients traités pendant les 16 semaines par l'éтанercept ($n = 25$), la variation du score ASAS-AINS à la semaine 16 par rapport à l'inclusion a été de $-65,93$ ($IC_{95\%} = [-87,0 ; -44,9]$).

Chez les patients du groupe placebo traités par étanercept à partir de la semaine 8 ($n = 17$), la variation du score ASAS-AINS à la semaine 16 par rapport à l'inclusion a été de $-39,2$ ($IC_{95\%} = [-52,9 ; -25,5]$).

5.1.3 Etude PRISTINE dans le psoriasis en plaques

Cette étude randomisée, en double-aveugle, muticentrique, a comparé deux schémas posologiques de l'éтанercept conformes à l'AMM [50 mg 2x/semaine puis 1x/semaine (BIW/QW) versus 50 mg 1x/semaine d'emblée (QW/QW)] pendant 12 semaines chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère utilisant des traitements topiques de manière concomitante et autant que nécessaire. L'étude s'est poursuivie pendant 12 semaines en ouvert.

Après 12 semaines, le pourcentage de répondeurs PASI 75 (critère de jugement principal) a été de 62,4 % dans le groupe BIW/QW et de 37,2 % dans le groupe QW/QW ($p \leq 0,001$).

Après 24 semaines, le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 78,2 % dans le groupe BIW/QW et de 59,9 % dans le groupe QW/QW ($p < 0,05$).

Une différence significative en faveur du schéma BIW/QW a été également observée en termes de réponse PASI 90 à 12 et 24 semaines.

05.2 Tolérance

► Résultats de l'étude SPARSE

Au cours de la phase en double aveugle (8 semaines), le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 81,0 % dans le groupe étanercept et de 54,2 % dans le groupe placebo. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement pour 42,9 % des patients du groupe étanercept et 25,0 % du groupe placebo.

Les EI imputables au traitement les plus fréquents ont été l'asthénie (7 %) et l'hypersensibilité au point d'injection (7 %) pour le groupe étanercept et l'asthénie (4 %) et l'alopécie (7 %) dans le groupe placebo.

Au cours de la phase ouverte (8 semaines), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 38,7 % dans le groupe étanercept et de 51,5 % dans le groupe placebo traité par étanercept à partir de la semaine 8. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement pour 22,6 % des patients du groupe étanercept et pour 27,3 % des patients du groupe placebo-étanercept.

Les EI imputables au traitement les plus fréquents ont été un prurit au point d'injection (7 %) et une migraine (7 %) dans le groupe étanercept et un érythème au point d'injection (12 %) et une réaction au point d'injection (6 %) dans le groupe placebo-étanercept.

Aucun cas de tuberculose, de troubles de démyélinisation, de tumeurs malignes ou de décès n'a été observé au cours de l'étude.

► **Données de pharmacovigilance**

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR 21 à 24) couvrant la période du 03/02/2013 au 02/02/2017.

Les uvéites et les sclérites, considérées comme des risques non importants, ont été revues et aucune nouvelle information de tolérance n'a été identifiée.

Les signaux suivants ont été évalués et associés à une absence de risque :

- cancer cervical
- hépatotoxicité
- troubles de la cicatrisation
- syncope
- infections néonatales graves et opportunistes
- saignements post-ménopausiques
- hypotension.

L'élévation des taux d'enzymes hépatiques a été identifiée comme un risque non important.

Le 13/07/2016, le risque important identifié « aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive » a été remplacé par « insuffisance cardiaque congestive ».

Le 03/10/2016, les risques et informations manquantes suivants ont été supprimés :

- les réactions au site d'injection ont été supprimées de la liste des risques importants identifiés (après revue des essais cliniques et des données post-commercialisation) ;
- l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, l'utilisation chez des patients d'origines ethniques différentes et l'utilisation chez la femme enceinte, ont été supprimés de la liste des informations manquantes.

En novembre 2018, après évaluation de l'ensemble des cas de réactions cutanées lichénoïdes observées chez les patients traités par anti-TNF α , le PRAC a considéré que les réactions lichénoïdes devaient être considérées comme un risque potentiel (non grave) associé à l'ensemble des anti-TNF α .

Les risques importants identifiés et potentiels (PSUR 26) sont :

Risques importants identifiés :

- cancer
- infections opportunistes graves (incluant la tuberculose, la légionellose, la listeria et les infections parasitaires)
- réactions de type lupique
- sarcoïdose et/ou granulomes
- réactions allergiques
- réactions cutanées gravées (incluant la nécrolyse toxique épidermique et le syndrome de Stevens-Johnson)
- vascularite systémique (incluant les vascularites positives aux ANCA)
- syndrome d'activation des macrophages
- démyélinisation centrale
- démyélinisation périphérique (polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante et syndrome de Guillain-Barré)
- pancytopénie et anémie aplasique
- maladie pulmonaire interstitielle (incluant la fibrose pulmonaire et la pneumonie)
- hépatite auto-immune

- troubles hépatiques chez des patients ayant une hépatite virale (incluant la réactivation de virus de l'hépatite B)
- modification de l'aspect et de la sévérité du psoriasis chez l'adulte et chez l'enfant/les populations atteintes d'arthrite psoriasique
- insuffisance cardiaque congestive chez l'adulte
- maladie inflammatoire du colon chez les patients atteints d'AJI.

Risques importants potentiels :

- maladie rénale auto-immune
- pemphigus/pemphigoïde
- sclérose latérale amyotrophique
- myasthénie grave
- encéphalite/leucoencephalomyélite
- leucoencéphalite multifocale progressive
- insuffisance hépatique
- cirrhose et fibrose hépatiques
- réactions hypertensives graves
- issue défavorable de la grossesse
- erreur d'administration (stylo pré-rempli)
- infertilité masculine
- prise de poids
- perturbation de la croissance et du développement chez les sujets jeunes
- événements cardiovasculaires ischémiques aigus chez les sujets adultes.

► **Modifications du RCP**

- **Période du 03/02/2013 au 02/02/2014 :**

Rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de la mention sur le passage placentaire

- **Période du 03/02/2014 au 02/02/2015 :**

Rubrique « Mises en garde et précautions d'utilisation » : ajout des résultats d'un registre de grossesse rapportant un plus haut risque d'anomalies congénitales sous traitement par étanercept au cours du premier trimestre.

- **Période du 03/02/2015 au 02/02/2016 :**

Rubrique « Mises en garde et précautions d'utilisation » : ajout d'informations sur de rares signalements de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédents de troubles cardiovasculaires connus.

Rubrique « Effets indésirables » : remplacement du terme « aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive » par « insuffisance cardiaque congestive ».

05.3 Données d'utilisation et de prescription

5.3.1 Données d'utilisation : étude PSOBIOTEQ

L'étude PSOBIOTEQ est une étude observationnelle prospective commune aux traitements biologiques du psoriasis en plaques, qui a été mise en place à la demande de la Commission de la transparence. Les objectifs de cette cohorte sont de :

- décrire en situation le profil des patients traités par médicament biologique,
- préciser le parcours de ces patients,
- évaluer le bénéfice à long terme des médicaments biologiques,

dans une population de patients ayant un psoriasis en plaques, observée pendant 5 ans en conditions pragmatiques.

Dans une première phase, les spécialités suivantes ont été incluses dans l'étude : ENBREL, HUMIRA, REMICADE et STELARA.

Les résultats de la première année de suivi sont disponibles, ils feront l'objet d'un avis spécifique.

5.3.2 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions des spécialités ENBREL est estimé à 20 538 prescriptions.

Le faible nombre des prescriptions ne permet pas d'en faire l'analyse qualitative.

05.4 Conclusion

Au total, les données fournies pour l'indication spondylarthrite axiale issues d'une phase d'extension ouverte d'une étude ayant déjà été évaluée par la Commission et d'une étude versus placebo ayant évalué l'épargne en AINS ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour cette indication.

Dans l'indication psoriasis, l'étude fournie qui a comparé deux schémas posologiques validés par l'AMM, n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. On relève l'absence d'études versus un comparateur actif et l'absence d'études fournies dans les autres indications d'ENBREL chez l'adulte : la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Les résultats de l'étude post-inscription PSOBIOTECQ dans le psoriasis feront l'objet d'un avis distinct.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

06.1 Polyarthrite rhumatoïde¹⁵

ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention, en association au MTX en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le MTX.

ENBREL peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

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). Par conséquent, l'éta nercept n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

06.2 Rhumatisme psoriasique actif et évolutif^{16,17}

ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention, seul ou en association au MTX chez les patients ayant une forme active de la maladie et en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication des traitements de fond.

ENBREL peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

¹⁵ Gaujoux-Viala C. et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2014; 81:303-12.

¹⁶ Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

¹⁷ Gossec et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis

06.3 Spondyloarthrite axiale^{18,19}

► Spondylarthrite ankylosante sévère active

ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

ENBREL peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

► Spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation

Dans la spondyloarthrite axiale de l'adulte, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS.

ENBREL peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

06.4 Psoriasis en plaques de l'adulte

Chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention à réserver aux formes chroniques sévères, définies par :

- un échec (patients non répondeurs, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.».

ENBREL peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

Pour rappel, dans l'ensemble de ses indications, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'éta nercept sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹⁸ 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896–904.

¹⁹ 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:905–908.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu

➤ Polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ ENBREL est un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} intention, utilisé seul ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

Cette spécialité peut être utilisée en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

Cette spécialité 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 en raison de son caractère invalidant et de sa prévalence,
- du besoin médical non complètement couvert du fait d'un effet uniquement suspensif des traitements disponibles, des problèmes d'intolérance, des contre-indications et des phénomènes d'échappement liés à ces traitements,
- de l'impact sur la morbidité (ACR20, ACR-N) chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un d'impact sur l'organisation des soins.

ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

➤ Rhumatisme psoriasique actif et évolutif

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

- ▮ ENBREL est un traitement symptomatique.

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

- ▮ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention chez les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du rhumatisme psoriasique en raison de son caractère invalidant,
- de sa prévalence,
- du besoin médical non complètement couvert du fait d'un effet uniquement suspensif des traitements disponibles, des problèmes d'intolérance, des contre-indications et des phénomènes d'échappement liés à ces traitements,
- de l'impact sur la morbidité (ACR20, PsARC²⁰),
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,

²⁰ « Psoriasis Arthritis Response Criteria » (PsARC) : score comportant 4 items (sensibilité et gonflement de l'articulation, évaluation globale par le patient et évaluation globale par le médecin).

- de l'absence de démonstration d'un d'impact sur l'organisation des soins.
ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

➤ **Spondyloarthrite axiale**

▮ **Spondyloarthrite ankylosante sévère active**

- ▮ La spondyloarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante.
- ▮ ENBREL est un traitement symptomatique
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de 2^{ème} intention dans la spondyloarthrite ankylosante sévère active, intention chez les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la spondyloarthrite ankylosante sévère active,
- de sa prévalence,
- du besoin médical non complètement couvert du fait d'un effet uniquement suspensif des traitements disponibles, des problèmes d'intolérance, des contre-indications et des phénomènes d'échappement liés à ces traitements,
- de l'impact sur la morbidité (ASAS 20, BASDAI, PGA),
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un d'impact sur l'organisation des soins.

ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

▮ **Spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation**

- ▮ La spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ▮ ENBREL est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques
- ▮ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée : ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation.

➤ **Psoriasis en plaques de l'adulte**

- ▮ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ces formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▮ ENBREL est un traitement symptomatique suspensif et de recours.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, ENBREL est un traitement de 2^{ème} intention à réserver aux formes chroniques sévères, définies par :
 - un échec (patients non répondeurs, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et
 - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des formes sévères de psoriasis en plaques de l'enfant en raison de leur caractère invalidant
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical non complètement couvert du fait d'un effet uniquement suspensif des traitements disponibles, des problèmes d'intolérance, des contre-indications et des phénomènes d'échappement liés à ces traitements,
 - de l'impact sur la morbidité (PASI 75),
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un d'impact sur l'organisation des soins.
- ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, chez l'adulte, la Commission considère que le service médical rendu par ENBREL reste important dans les indications suivantes :

- **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).**
- **Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.**
- **Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel et la spondyloarthrite axiale sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS).**
- **Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**
 - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
 - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La Commission considère que le service médical rendu par ENBREL chez l'adulte reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications suivantes :

- **Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.**
- **Traitement du psoriasis chez les autres patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes chez l'adulte :

- **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).**
- **Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.**
- **Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel et la spondyloarthrite axiale sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS).**
- **Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**

- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La Commission maintient son avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes chez l'adulte :

- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte chez les patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Présentations concernées par l'avis :

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

Boîte de 4 flacons + seringues (CIP 34009 360 649 9 7)

ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 4 (CIP 34009 377 191 0 0)

ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

B/4 flacons et 4 seringues pré-remplies (CIP : 34009 301 110 1 7)

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

Boîte de 4 flacons avec seringues (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)