

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019

étanercept

ENBREL 10 mg, 25 mg et 50 mg
(Voir les présentations concernées en Annexe)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L04AB01 (immunosuppresseur, anti-TNF)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans les indications pédiatriques¹ Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire dans le psoriasis en plaques de l'enfant. Réévaluation du Service Médical Rendu suite à une saisine des Directions générales de l'offre de soins, de la sécurité sociale et de la santé dans certaines indications pédiatriques.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Indications pédiatriques : Arthrite juvénile idiopathique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 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. »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans un périmètre restreint

¹ Les indications d'ENBREL chez l'adulte font l'objet d'un avis séparé (voir avis du 26 juin 2019)

➤ **Arthrite juvénile idiopathique :**

Polyarthrite :

SMR	Important
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de deuxième intention en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

Oligoarthritis extensive :

SMR	Modéré
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de deuxième intention en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

Arthrite psoriasique :

SMR	Modéré
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de deuxième intention en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

Arthrite liée à l'enthésite :

SMR	Modéré
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de deuxième intention en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

➤ **Psoriasis en plaques de l'enfant :**

SMR	Important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
ISP	ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de deuxième intention du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon : 29/06/2011 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 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 04/08/2006 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 Antinéoplasique 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 de renouvellement d'inscription ne concerne que l'enfant. Pour les indications adultes, se reporter à un autre avis².

A l'occasion de ce renouvellement d'inscription, le laboratoire sollicite la réévaluation du service médical rendu d'ENBREL 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 procède 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 l'ensemble de ses indications pédiatriques :

- 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.

² Avis du 26 juin 2019

Dans ses avis précédents, la Commission a considéré que le service médical rendu par ENBREL chez l'enfant et l'adolescent était :

- **Important** dans la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- **Modéré** dans les autres indications pédiatriques :
 - 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 Chez l'enfant et l'adolescent

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. »

03.2 Chez l'adulte³

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.

³ Ces indications font l'objet d'un avis séparé (voir l'avis du 26 juin 2019).

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 :

- « Spondyloarthrite ankylosante (SA) :

Traitement de la spondyloarthrite 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. »

04 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 spondyloarthrite 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.

[...]

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques de l'enfant (6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement 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 du 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.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

5.1.1 Arthrite juvénile idiopathique

NOM (DCI) Laboratoire	Indication(s)	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Immunosuppresseurs anti-TNFα					
Biosimilaires d'ENBREL : ERELZI étanercept Sandoz BENEPALI Étanercept Biogen France	Traitement de la <u>polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive</u> 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 <u>l'arthrite psoriasique</u> de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. - Traitement de <u>l'arthrite liée à l'enthésite</u> de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.	19/07/2017 (inscription)	Important pour les poids supérieurs à 62,5 kg Modéré pour les poids supérieurs à 62,5 kg	ASMR V par rapport à ENBREL	Oui
HUMIRA Adalimumab Abbvie Et ses biosimilaires IDACIO ⁴ HYRIMOZ AMGEVITA HULIO IMRALDI	- En association au MTX, traitement de <u>l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</u> évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. - Traitement de <u>l'arthrite active liée à l'enthésite</u> chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.	22/06/2016 (Renouvellement de l'inscription)	Important	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

⁴ Evaluation en cours, examen en CT le 26 juin 2019

Inhibiteurs d'interleukines					
ROACTEMRA tocilizumab (anti-IL 6) Roche	Traitement de l' <u>arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</u> (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de <u>2 ans et plus</u> , qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.	09/05/2012 (solution injectable pour perfusion)	Important	<u>Solution injectable pour perfusion (09/05/2012) :</u> Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - une quantité d'effet importante versus placebo dans une étude clinique ; - l'absence d'alternative thérapeutique ayant spécifiquement l'AMM dans cette pathologie ; - mais des risques notamment infectieux liés aux biothérapies à surveiller dans cette population pédiatrique, la commission de la transparence considère que ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.	Non
		03/10/2018 (seringue préremplie)	Important	<u>Solution injectable pour injection sous-cutanée (03/10/2018) :</u> ASMR V par rapport à ROACTEMRA par voie IV dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.	Non
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA Abatacept Bristol-Myers Squibb	Solution injectable pour perfusion IV : En association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l' <u>arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</u> (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF. Orencia n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.	05/11/2011	Important	ORENCIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

Un autre anti-TNF, le golimumab (SIMPONI) a une AMM dans l'AJI polyarticulaire mais n'est pas remboursable (SMR insuffisant).

5.1.2 Psoriasis en plaques de l'enfant

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR (Libellé)
Immunosuppresseurs anti-TNFα				
Biosimilaires d'ENBREL : BENEPALI Etanercept <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à <u>partir de 6 ans et de l'adolescent*</u> en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	19/07/2017 (Inscription EIT enfant/ado)	SMR modéré dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. Il n'y a pas lieu d'utiliser BENEPALI ou ERELZI chez les enfants et les adolescents ayant un poids inférieur à 62,5 kg.	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V) .
ERELZI Etanercept <i>Sandoz</i>		19/07/2017 (inscription)		
HUMIRA Adalimumab <i>Abbvie</i> <i>Et ses biosimilaires</i> IDACIO HYRIMOZ AMGEVITA HULIO IMRALDI	Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les <u>enfants à partir de 4 ans et les adolescents</u> en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.	02/03/2016 (inscription EIT enfant \geq 4 ans/ados)	SMR important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans le dossier : 1 étude vs MTX

Immunosuppresseurs inhibiteurs d'interleukines			
STELARA Ustekinumab (anti IL12/IL 23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adolescent âgé de <u>12 ans et plus</u> en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.	2/03/2016 (inscription EIT enfant/ado)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 12 ans et de l'adolescent, défini par : défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 12 ans et de l'adolescent, **défini par** :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans le dossier : 1 étude vs placebo

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Dans l'indication arthrite juvénile idiopathique :

- dans la forme polyarticulaire, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents ;
- dans l'arthrite psoriasique, les biosimilaires d'ENBREL sont les comparateurs cliniquement pertinents ;
- dans la forme à enthésites, HUMIRA et ses biosimilaires sont les comparateurs cliniquement pertinents.

Dans l'indication psoriasis en plaques, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

06.1 Arthrite juvénile idiopathique

Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2002 Demande d'inscription sécurité sociale et collectivités dans l'indication : « 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. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu de cette spécialité est <u>important</u> .
ASMR (libellé)	Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades.
Date de l'avis (motif de la demande)	4 février 2009 Renouvellement de l'inscription
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste <u>important</u> dans cette indication.
ASMR (libellé)	Non modifié
Date de l'avis (motif de la demande)	11 avril 2012 Modification des conditions d'inscription dans l'indication arthrite juvénile idiopathique (AJI) pour les spécialités dosées à 25 mg. L'indication a été élargie aux enfants à partir de 2 ans.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est <u>important</u> .
ASMR (libellé)	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 2 et 3 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d' ENBREL dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate (ASMR II attribuée en 2002).
Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2013 Renouvellement de l'inscription.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste <u>important</u> dans cette indication.
ASMR (libellé)	Non modifié
Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2016 Extension d'indication <ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ENBREL est <u>modéré</u> dans leurs trois nouvelles indications pédiatriques : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
ASMR (libellé)	Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients.

06.2 Psoriasis en plaques de l'enfant

Date de l'avis (motif de la demande)	1^{er} avril 2009 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. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par les spécialités ENBREL est <u>modéré</u> chez l'enfant à partir de 8 ans et l'adolescent dans l'extension d'indication.
ASMR (libellé)	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.
Date de l'avis (motif de la demande)	11 avril 2012 Modification des conditions d'inscription dans l'indication psoriasis de l'enfant. L'indication a été élargie aux enfants à partir de 6 ans. Ces modifications s'accompagnent de la mise à disposition d'une nouvelle présentation (modification du solvant et dosage plus faible) réservée à l'usage pédiatrique qui fait l'objet d'un avis distinct.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par les spécialités ENBREL est <u>modéré</u> chez l'enfant à partir de 6 ans dans l'extension d'indication.
ASMR (libellé)	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 6 et 7 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d' ENBREL dans la prise en charge du psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie (ASMR IV attribuée en 2009).
Date de l'avis (motif de la demande)	2 octobre 2013 Renouvellement d'inscription.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste <u>modéré</u> dans cette indication.
ASMR (libellé)	Non modifié

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

7.1.1.1 Rappel des données précédentes

► Indication initiale :

« 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. »

Avis du 02/10/2002 :

« La tolérance et l'efficacité de l'éta nercept ont été évaluées dans une étude en 2 phases, chez 69 enfants, âgés de 4 à 17 ans, avec une arthrite chronique juvénile polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate.

L'administration d'un AINS et/ou de prednisolone a été maintenue chez les patients.

- Première phase (90 jours) : tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'éta nercept administré en sous-cutané deux fois par semaine.
- Deuxième phase : les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés entre éta nercept et placebo pendant 4 mois.

Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont une réponse clinique.

Dans la deuxième phase de l'étude, 6 sur 25 patients sous éta nercept ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients sous placebo ($p = 0,007$).

La médiane du délai de rechute clinique, calculée par extrapolation, a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients sous éta nercept et 28 jours pour les patients sous placebo.

Chez les patients ayant une arthrite chronique juvénile polyarticulaire n'ayant pas répondu au 3e mois de traitement par éta nercept, aucune donnée n'est disponible sur :

- les effets de la poursuite du traitement
- les effets de l'association éta nercept et méthotrexate. »

► Extension de l'indication à l'enfant à partir de 2 ans

Avis du 11/04/2012 :

« Aucun essai clinique n'a évalué l'efficacité de l'éta nercept chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans cette tranche d'âge. Une analyse *post-hoc* (de faible qualité méthodologique) en sous-groupe a été réalisée chez les patients âgés de 2 à 3 ans atteints d'AJI polyarticulaire ($n = 39$) d'un registre de suivi en ouvert de la tolérance à 3 ans de l'éta nercept a été pris en compte. De plus, la mise à disposition d'une nouvelle présentation réservée à l'usage pédiatrique dénuée d'alcool benzylique, permettant l'administration d'une dose plus faible d'éta nercept (10 mg) a permis d'étendre l'utilisation d'ENBREL aux enfants de faible poids et vise à limiter l'exposition des enfants à l'alcool benzylique conformément aux recommandations du comité pédiatrique de l'EMA ».

7.1.1.2 Nouvelles données

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité de l'éтанercept dans l'AJI polyarticulaire.

7.1.2 Autres formes d'AJI : oligoarthritis extensive, arthrite psoriasique et arthrite liée à l'enthésite

7.1.2.1 Rappel des données précédentes

Avis du 22 juin 2016 :

L'extension d'indication dans ces indications a été basée sur les résultats de l'étude (CLIPPER) non comparative de 12 semaines au cours de laquelle 127 patients (population ITT modifiée) ont été traités par éتانercept 0,8 mg/kg une fois/semaine (max 50 mg/injection suivie d'une phase extension de 84 semaines. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante, à une dose stable, un AINS et/ou un traitement de fond et/ou un corticoïde. Parmi ces patients, 60 avaient une oligoarthritis extensive, 38 une arthrite associée aux enthésopathies et 29 une arthrite psoriasique. La tranche d'âge 2-11 ans était représentée uniquement dans l'oligoarthritis extensive. Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 30 pédiatrique (critère de jugement principal) a été de 88,6 % pour la population totale avec des pourcentages similaires en fonction des différentes indications : 89,7 % pour l'oligoarthritis extensive, 83,3 % pour l'arthrite associée aux enthésopathies et 93,1 % pour l'arthrite psoriasique.

En l'absence de comparateur, il a été procédé à une comparaison à un placebo historique dont la réponse a été estimée à partir d'études réalisées dans l'AJI polyarticulaire (6 études, 28,9 % de réponses ACR 30 pédiatrique pour le placebo) et dans l'arthrite liée aux enthésopathies (1 étude, 42,5 % de réponses ACR 30 pédiatrique). Cette comparaison, bien qu'ayant montré la supériorité de l'éتانercept, n'est pas optimale dans la mesure où les études utilisées pour estimer la réponse du placebo historique ne correspondaient pas à la population incluse dans l'étude CLIPPER.

Après 96 semaines de suivi, quasiment tous les patients avaient une réponse ACR 30 pédiatrique (99,1 %) et une réponse ACR 50 pédiatrique (98,1 %). Un pourcentage également important de répondeurs a été observé pour la réponse ACR 70 pédiatrique, les pourcentages de répondeurs ont été plus faibles pour les réponses ACR pédiatriques 90 et 100 (65 % et 54 % respectivement).

Cette étude montre une quantité d'effet importante de l'éتانercept évaluée à 12 et 96 semaines de traitement chez des enfants ou adolescents atteints d'oligoarthritis extensive, d'arthrite psoriasique ou d'arthrite liée à l'enthésite, en échec au traitement de référence, toutefois, ces résultats doivent être relativisés étant donné le caractère non comparatif de l'étude, l'utilisation d'un placebo historique non pertinent, et dans la mesure où les patients pouvaient recevoir d'autres traitements, notamment un traitement de fond pouvant interférer dans la réponse observée.

7.1.2.2 Nouvelles données

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans ces 3 indications.

7.1.3 Psoriasis en plaques de l'enfant

7.1.3.1 Rappel des données précédentes

Avis du 01/04/2009 (indication limitée à partir de 8 ans) et Avis du 11/04/2012 (extension à partir de 6 ans) :

« Le laboratoire avait fourni une étude d'efficacité (étude 20030211) versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'éتانercept chez 211 enfants et adolescents de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ainsi que la phase d'extension à la semaine 96 de cette étude dans le sous-groupe des 6-7 ans .

Les conclusions de la Commission avaient été les suivantes : « 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

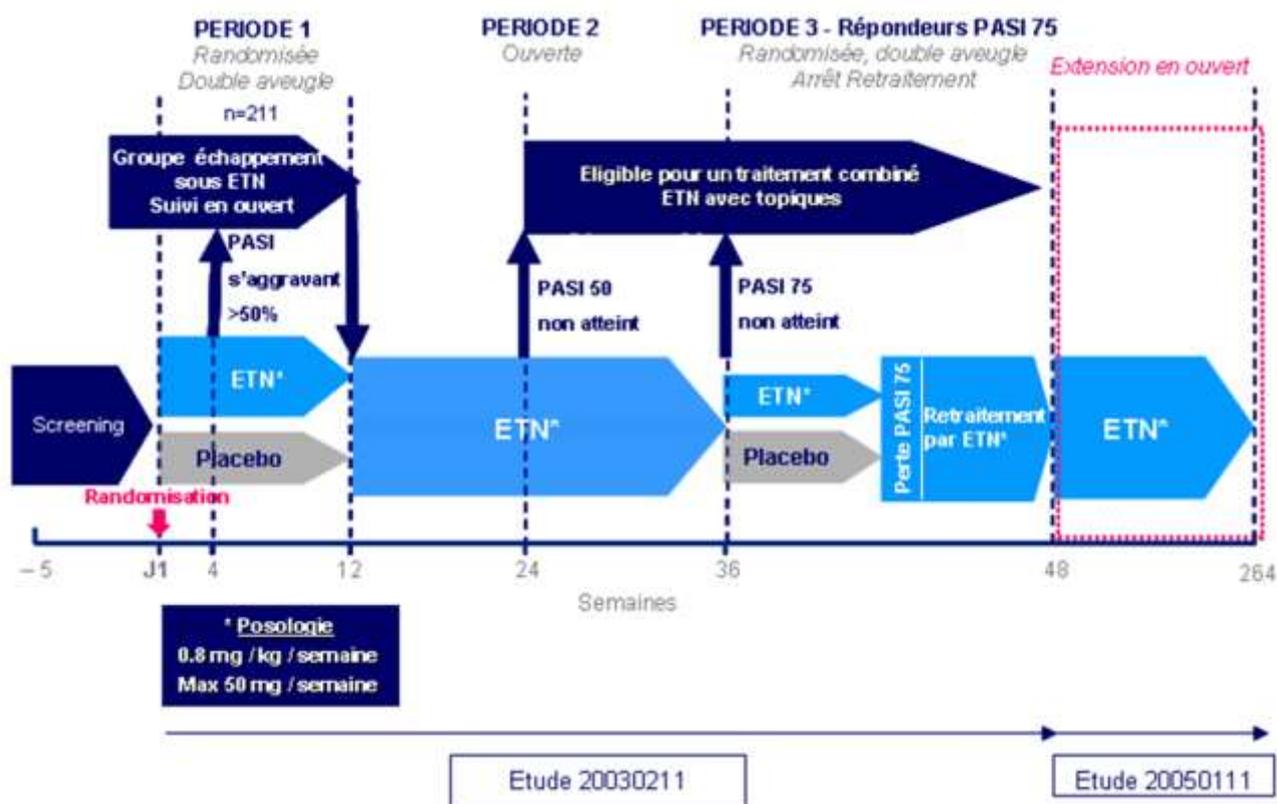
patients ayant atteint une réduction du score PASI⁵ d'au moins 75 % a été plus important avec l'étanercept qu'avec le placebo (57 % vs 11 %, p < 0,0001). Les patients avaient un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis au moins 6 mois et avaient déjà reçu ou recevaient un traitement par photothérapie 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). »

7.1.3.2 Nouvelles données : résultats à la semaine 264 de l'étude 2005011

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude d'extension jusqu'à 5 ans (étude 20050211) de l'étude initiale 20030211 ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance à long terme de l'étanercept chez les enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques. Cette phase d'extension ouverte s'est déroulée de la semaine 48 (fin de la phase III comparative double aveugle versus placebo, voir la figure 1) jusqu'à la semaine 264. Au cours de cette phase, tous les patients ont été traités par étanercept 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection). Les patients pouvaient utiliser les traitements topiques conventionnels incluant des dermocorticoïdes d'activité faible ou modérée. A partir de la semaine 96, les patients pouvaient arrêter l'étanercept s'ils avaient un PGA 0 ou 1 et pouvaient reprendre le traitement par étanercept selon la décision de l'investigateur.

Figure 1 : Schéma des études 20033011 et 20050111



Les patients inclus devaient avoir terminé l'étude initiale en double aveugle ou avoir une amélioration ≥ 50 % du score PASI à partir de la 12^{ème} semaine, sans événement indésirable grave ou événement indésirable cliniquement significatif lié au traitement.

Les critères de jugement principaux étaient la survenue d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) incluant les infections. Ces résultats sont présentés dans le paragraphe Tolérance.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la formation d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-étanercept (voir le paragraphe Tolérance),
- les réponses PASI 75 et PASI 90,
- la réponse PGA 0 ou 1.

Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'étanercept ont été inclus dans l'analyse de la tolérance et de l'efficacité. Aucune méthode d'imputation n'a été utilisée pour les données manquantes.

Résultats à la semaine 264 :

► Effectifs de l'étude

Parmi les 211 patients inclus dans l'étude initiale :

- 182 ont participé à l'étude d'extension,
- 181 ont reçu au moins une dose d'étanercept,
- 140 ont terminé la période de 96 semaines,
- 69 ont terminé la période de 264 semaines.

► Caractéristiques des patients

A l'inclusion dans la phase d'extension, la surface corporelle atteinte par le psoriasis de 7,2 % (versus 25,9 % à l'inclusion dans l'étude initiale), le score PASI moyen était de 4,8 (versus 18,7 initialement) et le score PGA moyen et majoritairement de 1 (35,7 % des patients) et de 2 (37,9 %) alors qu'il était majoritairement de 3 (66,5 %) et de 4 (30,8 %) à l'inclusion dans l'étude initiale (voir tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans la phase d'extension

Caractéristiques		Population totale de l'étude d'extension (N=182)	
		Début de l'étude initiale	Début de l'étude d'extension
Poids, en kg	moy (et*)	62,3 (27,3)	-
Taille, en cm	moy (et*)	155,9 (18,6)	-
Surface corporelle atteinte, en %	moy (et*)	25,9 (15,6)	7,2 (10,2)
Score PASI	moy (et*)	18,7 (6,9)	4,8 (4,8)
Score sPGA	0, n (%)	0	16 (8,8)
	1, n (%)	0	65 (35,7)
	2, n (%)	1 (0,5)	69 (37,9)
	3, n (%)	121 (66,5)	27 (14,8)
	4, n (%)	56 (30,8)	3 (1,6)
	5, n (%)	4 (2,2)	0
	inconnu, n (%)	0	2 (1,1)

* et : écart-type

► Réponses PASI 75 et PASI 90

Les pourcentages de répondeurs PASI 75 et PASI 90 sont restés stables (respectivement 60 à 70 % et 30 à 40 %) entre les semaines 96 et 264 et comparables à ceux obtenus lors de l'étude initiale à S48 (57 % et 27 % respectivement).

► Réponse PGA 0 ou 1

Les pourcentages de répondeurs PGA 0 ou 1 sont restés stables (40 à 50 %) entre les semaines 96 et 264 et comparables à ceux obtenus lors de l'étude initiale à S12 (53 %), S24 (57 %) et S36 (53 %) chez les patients traités par étanercept depuis le début de l'étude.

Etant donné la méthodologie ouverte de cette phase d'extension de l'étude, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire. Les résultats à 5 ans ne portent que sur 33 % de l'effectif initial.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des nouvelles études cliniques

Arthrite juvénile idiopathique

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données de tolérance dans l'AJI.

Psoriasis en plaques de l'enfant

Le laboratoire a fourni les résultats de tolérance à 5 ans de l'étude 20030211.

Entre S0 et S264, 161 (89,0 %) patients ont rapporté un EI. Les EI les plus fréquents étaient des infections des voies aériennes supérieures (37,6 %), des rhinopharyngites (26,0 %) et des céphalées (21,5 %). Des réactions au site d'injection ont été observées chez 16 (8,8 %) patients.

Entre S0 et S264, 7 patients ont rapporté 8 EIG (4 survenus avant 96 semaines et 4 après), dont 2 patients ayant rapporté des événements infectieux (cellulite et mononucléose). Seul l'événement « cellulite » a été considéré comme étant imputable au traitement.

Six patients ont arrêté le traitement entre S96 et S264 pour cause d'EI (non graves) : maladie de Crohn (n = 2), glomérulonéphrite (n = 1), aggravation du psoriasis (n = 1), sinusite (n = 1) et paralysie du nerf VII. Aucune infection opportuniste ou tumeur n'a été rapportée.

Formation d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-étanercept :

Des anticorps anti-étanercept ont été détectés chez 18 (10,7 %) patients dont 8 à S48, 8 à S96, 5 à S144, 7 à S168 et 4 à S264.

Aucun patient n'a développé des anticorps neutralisants au cours des 264 semaines.

Des anticorps anti-nucléaires ont été détectés chez 11 (6 %) patients au début de l'étude, aucun patient à S48, 3 (2 %) à S96, 5 (3 %) à S144, 6 (3 %) à S168 et 2 (1 %) à S264.

7.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR 21 à 26) couvrant la période du 03/02/2013 au 02/02/2019. Il n'y a pas eu de signaux de tolérance spécifiques à l'enfant.

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

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

- hépatotoxicité
- troubles de la cicatrisation
- syncope
- infections néonatales graves et opportunistes
- saignements post-ménopausiques

- hypotension
- asthme
- vitiligo
- infection à HPV/dysplasie cervicale/cancer cervical

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 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 supprimées 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 graves (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 intersticielle (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. Enbrel ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

- **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 ».

- **Période du 03/02/2018 au 02/02/2019 :**

Rubrique « Effets indésirables » : ajout des « réactions lichénoïdes ».

07.3 Données d'utilisation et de prescription

7.3.1 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.

7.3.2 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.

07.4 Résumé & discussion

► Arthrite juvénile idiopathique

Dans l'indication initiale dans la forme 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 », une étude a été réalisée chez 69 patients âgés de 4 à 17 ans, chez lesquels l'administration d'AINS et/ou corticoïdes a été maintenue pendant l'étude. Il a été observé un pourcentage de patients en rechute plus important dans le groupe placebo (20/26 par rapport au groupe étanercept (6/25, $p = 0,007$) chez les patients répondeurs après une première phase de traitement par étanercept 0,4 mg/kg deux fois/semaine (max 25 mg/injection) pendant 90 jours ($n = 69$). L'indication dans la forme polyarticulaire a été étendue aux enfants à partir de 2 ans sur la base d'une analyse *post-hoc* en sous-groupe d'un registre de suivi en ouvert de la tolérance et compte tenu de la mise à disposition d'une nouvelle présentation réservée à l'usage pédiatrique dosée à 10 mg.

L'extension d'indication à d'autres formes d'AJI (l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans, l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de 12 ans et de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de 12 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence), s'est appuyée sur les résultats d'une étude non comparative ayant inclus 127 patients (population ITT modifiée). Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 30 pédiatrique à 12 semaines (critère de jugement principal) a été de 88,6 % pour la population totale avec des pourcentages similaires en fonction des différentes indications : 89,7 % pour l'oligoarthrite extensive, 83,3 % pour l'arthrite associée aux enthésopathies et 93,1 % pour l'arthrite psoriasique. Après 96 semaines de suivi, quasiment tous les patients avaient une réponse ACR 30 pédiatrique (99,1 %) et une réponse ACR 50 pédiatrique (98,1 %). Cette quantité d'effet importante de l'étanercept évaluée à 12 et 96 semaines doit être relativisée étant donné le caractère non comparatif de l'étude, l'utilisation d'un placebo historique non pertinent, et dans la mesure où les patients pouvaient recevoir d'autres traitements, notamment un traitement de fond pouvant interférer dans la réponse observée.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée depuis les précédentes évaluations de la Commission dans l'AJI polyarticulaire (en 2002 et 2012) et dans l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique de l'adolescent et l'arthrite liée à l'enthésite (2016). On ne dispose pas d'études comparatives versus un traitement actif dans ces indications.

► Psoriasis en plaques de l'enfant

Pour rappel, dans l'indication initiale du « 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 », l'efficacité de l'étanercept 0,8 mg/kg une fois/semaine (max 50 mg/injection) a été démontrée dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo en termes de réponse PASI 75 après 12 semaines de traitement (57 % versus 11 %, $p < 0,001$) dans une population de 211 enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans. Pour rappel, l'extension d'indication chez les 6-7 ans analyse s'est basée sur une analyse *post-hoc* qui a mis en évidence un pourcentage de répondeurs de PASI 75 de 73 % après 12 semaines de traitement versus 17 % chez les 6-7 ans sous placebo. Cette analyse était de faible qualité méthodologique (phase ouverte, analyse en sous-groupe non prévue au protocole, faible effectif). Les résultats des phases d'extension ouverte de cette étude à la semaine 48, 96 et 264 (5 ans) ont suggéré un maintien de l'effet de l'étanercept. Étant donné la méthodologie ouverte de ces extensions, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée en dehors des résultats à la semaine 264 (5 ans) portant sur 33 % de l'effectif initial de l'étude ayant déjà été évaluée par la Commission.

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie, on ne dispose pas de données versus comparateur actif : adalimumab ou ustékinumab.

► Tolérance

Aucun nouvel élément n'a été identifié en termes de tolérance chez les enfants et les adolescents atteints d'AJI et de psoriasis en plaques.

Pour rappel, selon le RCP, les effets indésirables dans les populations pédiatriques sont similaires à ceux observés chez l'adulte. On note cependant des particularités. Chez les patients atteints d'AJI les infections, peu sévères à modérées, ont été similaires à celles communément observées dans la population pédiatrique. Des effets indésirables sévères ont été rapportés tels que varicelle, avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle, appendicite, gastro-entérite, dépression/trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite/gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou. Par rapport à l'adulte, les effets indésirables les plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent ont été les céphalées, les nausées, les douleurs abdominales et les vomissements.

Chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques, avec principalement des infections des voies aériennes supérieures et des réactions au site d'injection d'intensité légère à modérée et généralement transitoires.

07.5 Place dans la stratégie thérapeutique

7.5.1 Arthrite juvénile idiopathique

► Forme polyarticulaire

Le traitement de l'AJI polyarticulaire a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo- ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF: l'adalimumab et l'éтанercept, sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond. Ils sont disponibles sous forme sous-cutanée dès l'âge de 2 ans.

En dehors de ces deux anti-TNF, on dispose de deux autres biothérapies dans l'AJI polyarticulaire :

- un anti-IL6, le tocilizumab (forme IV et SC) qui a l'AMM dans le traitement de l'AJI polyarticulaire, à partir de 2 ans, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.
- un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T, l'abatacept (forme IV uniquement) qui a l'AMM chez les patients âgés de plus de 6 ans ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF.

Place d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique :

ENBREL est un traitement systémique de deuxième intention à réserver en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

7.5.2 Psoriasis en plaques de l'enfant

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal

thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les traitements des formes légères sont locaux : dermocorticoïdes en 1^{ère} ligne et analogues de la vitamine D3 (seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant). L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques.

Le traitement des formes modérées à sévères ne répondant pas suffisamment aux traitements topiques fait appel aux traitements systémiques. L'acitrétine (rétinoïde) est utilisée en premier lieu. En cas d'échec, la ciclosporine et le méthotrexate (hors AMM chez l'enfant) sont utilisés voire la photothérapie chez l'adolescent. En raison de leur toxicité, l'utilisation de ces traitements doit être limitée dans le temps.

En cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ceux-ci, les anti-TNF α (étanercept, adalimumab) et l'anti-interleukine ustékinumab (anti-IL 12 et IL 23) sont les traitements de dernière intention.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle », notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Place d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique :

ENBREL est un traitement systémique de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

Arthrite juvénile idiopathique :

➤ Polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif)

▮ La polyarthrite de l'enfant et de l'adolescent est une maladie inflammatoire articulaire sans cause connue (forme d'arthrite juvénile idiopathique), débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'une affection chronique grave et invalidante.

▮ ENBREL est un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement systémique de deuxième intention à réserver en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la polyarthrite de l'enfant et l'adolescent,
 - du besoin d'alternatives thérapeutiques du fait des phénomènes d'échappement, des problèmes liés à la tolérance et aux contre-indications des médicaments disponibles,
 - de la démonstration peu robuste (étude versus placebo sur un faible effectif avec évaluation de l'effet uniquement chez des patients répondeurs de l'efficacité de l'éta nercept dans cette indication,
 - de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

➤ Oligoarthrite extensive

▮ L'oligoarthrite extensive de l'enfant et de l'adolescent est une atteinte inflammatoire articulaire sans cause connue (forme d'arthrite juvénile idiopathique), débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

▮ ENBREL est un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement systémique de deuxième intention à réserver en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique en dehors des biosimilaires d'ENBREL.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie inflammatoire articulaire chronique de l'enfant et de l'adolescent,
 - du besoin d'alternatives thérapeutiques,
 - de la démonstration peu robuste (étude non comparative) d'un impact de l'éta nercept en termes morbidité (réponse ACR 30 pédiatrique) dans cette indication,
 - de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

➤ Arthrite psoriasique

▮ L'arthrite psoriasique de l'enfant et de l'adolescent est une atteinte inflammatoire articulaire sans cause connue (forme d'arthrite juvénile idiopathique), débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

▮ ENBREL est un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement systémique de deuxième intention à réserver en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique en dehors des biosimilaires d'ENBREL.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie inflammatoire articulaire chronique de l'enfant et de l'adolescent,
- du besoin d'alternatives thérapeutiques,
- de la démonstration peu robuste (étude non comparative) d'un impact de l'étanercept en termes morbidité (réponse ACR 30 pédiatrique) dans cette indication,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

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

➤ Arthrite liée à l'enthésite

▮ L'arthrite liée à l'enthésite de l'enfant et de l'adolescent est une atteinte inflammatoire articulaire sans cause connue (forme d'arthrite juvénile idiopathique), débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

▮ ENBREL est un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement systémique de deuxième intention à réserver en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate.

▮ Il existe une alternative thérapeutique en dehors des biosimilaires d'ENBREL : HUMIRA et ses biosimilaires.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie inflammatoire articulaire chronique de l'enfant et de l'adolescent,
- du besoin d'alternatives thérapeutiques,
- de la démonstration peu robuste (étude non comparative) d'un impact de l'étanercept en termes morbidité (réponse ACR 30 pédiatrique) dans cette indication,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

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

➤ Psoriasis en plaques

▮ 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.

▮ ENBREL a un effet symptomatique suspensif.

▮ Chez l'enfant et l'adolescent, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement systémique de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et l'adolescent en raison de son caractère invalidant,
 - du besoin d'alternatives thérapeutiques du fait des phénomènes d'échappement, des problèmes liés à la tolérance et aux contre-indications des médicaments disponibles dans cette indication, et du fait d'un nombre restreint de traitements de fond de deuxième intention pour la population pédiatrique,
 - de la démonstration d'un impact de l'étanercept en termes morbidité (réponse PASI 75) dans cette indication
 - de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- ENBREL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que :

➤ **le service médical rendu par ENBREL reste :**

- **important dans le traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate ;**
- **modéré dans le 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 ;**
- **modéré dans le 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 ;**
- **modéré dans le 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 ;**

➤ **le service médical rendu d'ENBREL devient :**

- **important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :**
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications suivantes chez l'enfant et l'adolescent :

- **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 ;
- traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Conditionnements**

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

▶ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission rappelle qu'ENBREL est un médicament d'exception.

▶ **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux biosimilaires d'ENBREL (ERELZI et BENEPALI) pour les enfants ayant un poids $\geq 62,5$ kg.

Présentations concernées :

ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique en flacon

Boîte de 4 (CIP : 34009 216 763 2 7)

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 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique

Boîte de 4 (CIP 34009 376 841 1 8)

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)