

AVIS DE LA COMMISSION

2 octobre 2002

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
(Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies)
(Boîte de 4 flacons)

Laboratoires WYETH LEDERLE

etanercept

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 3 mois réservée aux spécialistes en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie

Date de l'AMM européenne : 3 février 2000

Motif de la demande: inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

etanercept

1.2 Indications

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez ces patients, Enbrel ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.

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

1.3 Posologie

Le traitement par ENBREL doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Adultes (18-64 ans)

25 mg d'ENBREL reconstitués dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, est la dose recommandée pour une réponse thérapeutique optimale. La dose de 25 mg administrée une fois par semaine donne une réponse thérapeutique plus lente et peut être moins efficace.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte de 18 à 64 ans.

Enfants et adolescents (≥4 à < 18 ans)

0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) après reconstitution de 25 mg d'ENBREL dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2002-1

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

2.2 Médicaments de même classe pharmacothérapeutique

infliximab (REMICADE) est un anti TNF α indiqué dans la réduction des signes et symptômes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde lorsque la réponse aux traitements modifiant la maladie, dont le méthotrexate, a été inapproprié. Il est aussi indiqué dans la maladie de Crohn.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

Il n'existe pas d'autre spécialité ayant cette indication.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

3.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

➤ Patients ayant **déjà reçu** un traitement de fond : 2 études

Une étude de recherche de dose a évalué l'efficacité de l'etanercept chez 180 patients avec des doses de 0,25 mg/m², 2 mg/m², et 16 mg/m² d'etanercept administrées par voie

sous-cutanée deux fois par semaine pendant 3 mois.

Une augmentation dose-dépendante de la proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 a été observée, avec 75 % de patients répondeurs à la dose la plus élevée.

L'efficacité de l'etanercept a été évaluée dans une autre étude versus placebo chez des patients, âgés de plus de 18 ans, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond (par ex : hydroxychloroquine, sels d'or, méthotrexate, azathioprine, D-pénicillamine, sulfasalazine).

Les patients avaient une polyarthrite rhumatoïde active définie par au moins 12 articulations douloureuses, au moins 10 articulations gonflées, et l'un des critères suivants :

- vitesse de sédimentation ≥ 28 mm/h ;
- protéine C réactive > 20 mg/l ;
- raideur matinale ≥ 45 minutes.

Des doses de 10 mg ou 25 mg de l'etanercept ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois.

Critères de jugement : taux de réponse ACR 20 et ACR 50 (American College of Rheumatology) à 3 mois.

Taux de réponse	placebo (n = 80)	etanercept 25 mg (n = 78)
ACR 20		
Mois 3	23 %	62 %
Mois 6	11 %	59 %
ACR 50		
Mois 3	8 %	41 %
Mois 6	5 %	40 %

Tous les domaines de l'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire, incluant l'état des fonctions articulaires, le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général) ont été améliorés chez les patients traités par ENBREL comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Un ralentissement des érosions articulaires est plus marqué sous ENBREL que sous placebo.

➤ **Patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate**

L'efficacité de l'etanercept a été évaluée dans une étude versus méthotrexate chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'évolution récente (≤ 3 ans).

Mêmes critères d'inclusion que l'étude précédente.

10 mg (hors AMM, non présenté dans les résultats) ou 25 mg d'etanercept ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois.

Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine au cours des 8 premières semaines de l'étude et maintenues jusqu'à 24 mois.

Critère de jugement : évaluation des lésions par le Score de Sharp Total (somme des scores d'érosions osseuses et de pincements articulaires).

Progression des lésions radiologiques à 1 an

	etanercept 25 mg (n = 207)	méthotrexate (n=217)	p
Changement par rapport à t0			
SST	1,00	1,59	Non significatif
Score d'érosion	0,47	1,03	Significatif
Score de pincement	0,52	0,56	Non significatif
% de patients sans progression			
SST	62%	56%	Non significatif
Score d'érosion	72%	60%	Significatif
Score de pincement	81%	76%	Non significatif

SST : Score de Sharp Total

Progression des lésions radiologiques à 2 ans

	etanercept 25 mg (n = 207)	méthotrexate (n=217)	p
Changement par rapport à t0			
SST	1,33	3,16	Significatif
Score d'érosion	0,66	1,86	Significatif
Score de pincement	0,67	1,33	Non significatif
% de patients sans progression			
SST	63%	51%	Significatif
Score d'érosion	70%	58%	Significatif
Score de pincement	78%	69%	Significatif

SST : Score de Sharp Total

Le score d'érosion est meilleur sous etanercept que sous méthotrexate à 1 et 2 ans.

Le score de pincement n'est pas différent entre les 2 groupes.

Le score de sharp total (SST) est meilleur sous etanercept que sous méthotrexate à 2 ans.

Dans des études ouvertes, la reprise du traitement par etanercept, après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant etanercept sans interruption de traitement

Après l'arrêt du traitement, les symptômes réapparaissent dans les 30 jours.

Les données à long terme ne sont pas disponibles ; cependant, des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant etanercept sans interruption a u-delà de 24 mois.

3.1.2 Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

La tolérance et l'efficacité de l'etanercept 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'etanercept administré en sous-cutané deux fois par semaine.
- seconde phase : les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés entre etanercept 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 etanercept 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 etanercept et 28 jours pour les patients sous placebo.

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

- les effets de la poursuite du traitement
- les effets de l'association etanercept et méthotrexate.

3.2 Tolérance

3.2.1 Au cours des essais cliniques

3.2.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

- Evénements indésirables les plus fréquents : réactions au point d'injection (environ 1/3 des patients) et infections

Essais versus placebo	etanercept (N=349)	placebo (N=152)
Nombre d'infections	35 (10 %)	32 (21 %)

Essai versus méthotrexate	etanercept (N=415)	méthotrexate (N=217)
Nombre d'infections	64 (15 %)	72 (33 %)

➤ Tumeurs malignes

Parmi les 1 809 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'etanercept au cours des essais cliniques pendant 4 ans maximum, 32 tumeurs malignes sont apparues. Les incidences observées étaient similaires à celles attendues dans la population étudiée.

➤ Effets indésirables graves

	Essais versus placebo	Essai versus méthotrexate
etanercept	4%	6%
placebo	5%	-
méthotrexate	-	8%

Les sorties d'essais dues à des effets indésirables n'étaient pas différents dans les groupes traités par etanercept et par le placebo (4 %).

3.2.1.2 Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

43 sur 69 enfants (62 %) sous etanercept ont eu une infection dont deux varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. D'autre part, une gastro-entérite, une dépression / trouble de la personnalité, un ulcère cutané, et une œsophagite / gastrite ont été observés.

Le type d'infections rapporté était généralement peu sévère et similaire à celui généralement observé parmi la population des patients pédiatriques ambulatoires.

3.2.2 Pharmacovigilance

➤ Infections

De février 2001 à août 2001, 116 infections graves ont été notifiées. L'incidence de ces infections est estimée à 3,3 cas pour 1 000 patients-années. Cette incidence est stable depuis la commercialisation de cette spécialité.

➤ Atteintes hématologiques

10 observations d'atteintes hématologiques graves ont été rapportées dans le monde : 3 aplasies médullaires et 7 pancytopenies (incidence respective de 1 cas pour 10 000 et de 1 cas pour 1 000).
4 de ces 10 cas ont eu une évolution fatale, en rapport avec un sepsis.

Les troubles hématologiques sont survenus entre 2 semaines et 5 mois après le début du traitement par etanercept.
La commercialisation récente de l'etanercept et une expérience clinique encore limitée ne

permettent pas d'exclure un délai de survenue plus long. Une exposition récente ou concomitante, à des traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde connus ou suspects pour leurs effets myélotoxiques, tels que le méthotrexate, le léflunomide, le 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide et l'azathioprine, a été relevée chez certains patients ayant développé une pancytopenie.

Le résumé des caractéristiques du produit a été modifié afin d'attirer l'attention sur ces effets indésirables :

une attention particulière doit être portée aux patients traités par ENBREL ayant des antécédents d'atteintes hématologiques ;

Tous les patients traités par ENBREL doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection, ils doivent immédiatement consulter un médecin.

➤ Atteintes neurologiques

11 cas d'atteintes neurologiques, dont 6 scléroses en plaques ont été notifiées chez des patients traités par etanercept. La relation de cause à effet avec le traitement par ENBREL demeure incertaine.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite chronique juvénile sont des maladies chroniques graves et invalidantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables est difficile à apprécier (recul insuffisant en particulier pour évaluer les effets indésirables retardés).

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe peu d'alternatives.

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

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

4.2.1 Polyarthrite rhumatoïde

En cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, en dépit de sa commodité d'emploi et de la moindre fréquence des phénomènes de sensibilisation, ENBREL, en l'absence d'études comparatives, partage le niveau d'amélioration du service médical rendu (niveau III) de l'infliximab (REMICADE) associé au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'infliximab (REMICADE), ENBREL présente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à ce type de prise en charge.

Chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate en l'absence de contre-indication au méthotrexate, les données disponibles et des incertitudes sur la tolérance à long terme ne permettent pas de recommander la prescription systématique d'ENBREL en première intention et *a fortiori* de le situer versus méthotrexate.

En cas de contre-indication au méthotrexate (en particulier insuffisance rénale ou hépatique), ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle.

4.2.2 Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

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.

4.3 Stratégie thérapeutique recommandée

Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux traitements de fond, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde fait le plus souvent appel à une séquence de médicaments.

ENBREL est un traitement qui peut être employé après échec ou intolérance aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

4.4 Population cible

Polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond

La population cible peut être estimée comme suit :
une prévalence de la polyarthrite rhumatoïde de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients
25% à 45% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate
environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement
Sur ces bases, la population cible dans cette indication serait comprise entre 6 000 et

19 500 patients.

Polyarthrite rhumatoïde non précédemment traitée par méthotrexate

Selon la stratégie thérapeutique, la population cible est représentée par les patients nécessitant un traitement de fond type méthotrexate mais ne l'ayant pas reçu puisque présentant une contre-indication à ce produit. Les données épidémiologiques existantes ne permettent pas d'estimer cette population.

Arthrite chronique juvénile polyarticulaire

La population cible peut être exprimée comme suit :
il y aurait environ 3 000 enfants souffrant d'arthrite chronique juvénile
parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond type méthotrexate
parmi eux, environ 30% présenteraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate.

Sur ces bases, la population cible dans cette indication serait d'environ 300 enfants.

4.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%