

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

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 flacon + seringue

Boîte de 4 (CIP 34009 360 649 9 7)

ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 4 (CIP 34009 377 191 0 0)

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 injectable flacon + seringue

Boîte de 4 (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)

Laboratoire PFIZER

DCI	étanercept
Code ATC (2013)	L04AB01 (immunosuppresseurs, inhibiteurs du TNF- α)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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). »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité de ENBREL versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 25% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude 1031, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, <p>la Commission de la transparence considère que ENBREL (étanercept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pergol) dans la prise en charge des patients atteints 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 d'échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	ENBREL est un traitement de seconde intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 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 et 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26/09/2006 ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable et poudre pour solution injectable en flacon : 28/04/2005 ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 16/07/2009 Rectificatif : extension d'indication dans la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte : 28/07/2014 Plan de gestion des risques
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. Médicament d'exception

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB01 Etanercept
--------------------	--

02 CONTEXTE

ENBREL (étanercept) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et actuellement pris en charge à l'hôpital dans des indications de rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante) et de dermatologie (psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant).

En date du 25 février 2004, la Commission de la transparence avait examiné l'extension d'indication d'ENBREL dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel et avait attribué un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge conventionnelle chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

En juillet 2014, le libellé de l'indication d'ENBREL a été étendu au 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).

Le laboratoire demande l'inscription de sa spécialité dans cette indication, objet du présent avis.

Historiquement, seule la spondylarthrite ankylosante était diagnostiquée en faisant notamment appel à la classification de New York modifiée (1984)^{1,2} qui nécessite la présence de dommages structuraux évolués (sacro-iliite visible à la radiographie). L'extension d'indication prend en compte une nouvelle classification des spondyloarthrites axiales définie en 2009 par un consensus d'experts international ((ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society)³ se fondant à la fois sur les résultats de radiographies, d'IRM, ainsi que sur les symptômes cliniques⁴. Elle permet notamment d'identifier des formes précoces sans signes radiologiques, prend en compte les patients ayant moins de 45 ans lors de l'apparition des premiers symptômes, et ayant une rachialgie depuis au moins 3 mois. Les critères incluent :

- soit la présence d'une sacro-iliite visible à la radiographie ou à l'IRM et au moins un paramètre clinique ou d'anamnèse listé,
- soit la présence de l'antigène leucocytaire humain HLA-B27 et au moins 2 paramètres cliniques ou d'anamnèse listés.

Les paramètres cliniques sont les suivants : rachialgies inflammatoires, arthrite, enthésite, uvéite, dactylite, psoriasis, maladie de Crohn/rectocolite hémorragique, bonne réponse aux AINS, histoire familiale de spondyloarthrite axiale, HLA-B27, CRP élevée.

ENBREL est le 3^{ème} anti-TNF à avoir cette indication, après HUMIRA⁵ et CIMZIA⁶.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde⁷

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.

¹ Van der Linden S et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 1984;27:361–368

² Critères de New York modifiés :

A – Diagnostic

1. Critères cliniques

a) lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos

b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal

c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe

2. Critères radiologiques

Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou sacroiliite de grades 3-4 unilatérale

B – Gradation

1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique

2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :

a) de 3 critères cliniques

b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacroiliites doivent être envisagées)

³ Van der Heijde D et al. 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.

⁴ Sieper J et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:1-44

⁵ HAS. Avis de la Commission de transparence. Extension d'indication. HUMIRA 40 mg. 20 février 2013

⁶ HAS. Avis de la Commission de transparence. Extension d'indication. CIMZIA 200 mg. 9 juillet 2014

⁷ Avis du 2 octobre 2002. SMR important. ASMR II et III.

Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique⁸

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.

Rhumatisme psoriasique⁹

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)¹⁰

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 plaques¹¹

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Psoriasis en plaques de l'enfant¹²

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. »

⁸ Le libellé d'indication d'ENBREL dans l'Arthrite juvénile idiopathique a été modifié en juillet 2012. Son indication antérieurement limitée à la « forme polyarticulaire active à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate » a été étendue à trois autres entités d'AJI. Les nouvelles indications font l'objet d'un avis séparé.

⁹ Avis du 26 octobre 2003. SMR important. ASMR II.

¹⁰ Avis du 25 février 2004. SMR important. ASMR II.

¹¹ Avis du 2 mars 2005. SMR important/insuffisant. ASMR III.

¹² Avis du 1 avril 2009. SMR modéré. ASMR IV.

04 POSOLOGIE

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

Les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La spondyloarthrite (anciennement dénommée spondylarthropathie) regroupe différentes entités rhumatologiques d'expression clinique variée (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites accompagnant des entérocolopathies, spondylarthropathies indifférenciées). Des recommandations françaises relatives à la prise en charge de la spondyloarthrite ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2013¹³.

L'objectif de la prise en charge est de réduire la douleur et la raideur rachidienne, de ce fait, de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. L'objectif du traitement devrait être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation en 1^{ère} intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Les traitements de fond (ex : sulfasalazine, méthotrexate) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Dans la spondylarthrite ankylosante, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab, golimumab) ont une AMM après échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Dans les spondyloarthrites axiales actives sévères non étayées par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, 3 anti-TNF : l'adalimumab, le certolizumab et désormais l'étanercept ont une AMM en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS.

Selon les recommandations de la SFR, chez les patients atteints de spondyloarthrite ayant une perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique.

¹³ 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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Anti-TNF indiqués dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
HUMIRA S.C. Adalimumab ABBVIE	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.	20/02/2013	Important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas « l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1
CIMZIA S.C. Certolizumab pergol UCB PHARMA	Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	09/07/2014	Important	Prenant en compte : - l'efficacité de CIMZIA versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab).

6.1.2 Anti-TNF indiqués dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
CIMZIA S.C. Certolizumab pergol UCB PHARMA	Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	09/07/2014 (inscription dans l'extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).
ENBREL S.C. Etanercept PFIZER	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	25/02/2004 (inscription dans l'extension d'indication)	Important	ASMR importante (de niveau II) par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
REMICADE I.V. Infliximab MSD	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/09/2004 (inscription dans extension d'indication)	Important	Partage l'ASMR d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
HUMIRA S.C. Adalimumab ABBVIE	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	18/10/2006 (inscription dans l'extension indication)	Important	Partage l'ASMR II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
SIMPONI S.C. Golimumab MSD	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/02/2012 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

HUMIRA et CIMZIA sont les comparateurs cliniquement pertinents de ENBREL dans l'indication spondyloarthrite axiale active sévère non radiographique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Evaluation en cours	-
Royaume Uni		-
Espagne		-
Allemagne	Oui	Non précisé
Canada	Non	-
USA	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

ENBREL dans la spondylarthrite axiale non radiographique a été évalué dans :

- une étude clinique (1031) multicentrique, contrôlée versus placebo¹⁴, randomisée, en double aveugle, d'efficacité de l'étanercept dans la prise en charge de 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. Des résultats sont disponibles dès la 2^{ème} semaine ainsi qu'à 12 semaines (période en double aveugle) et de la semaine 12 jusqu'à la semaine 48 (période en ouvert).

- 2 analyses post-hoc de l'étude ESTHER (déjà évaluée par la Commission) évaluant l'efficacité de l'étanercept versus sulfasalazine, sur les lésions inflammatoires rachidiennes et sacro-iliaques (IRM corps entier) chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale (SA et nr-axSpA), dont la durée des symptômes était inférieure à 5 ans. Il s'agissait de la première étude évaluant l'étanercept chez des patients souffrant d'une spondyloarthrite axiale récente.

Ces analyses avaient pour objectif d'évaluer la différence de réponse au traitement par étanercept entre les patients avec une spondylarthrite ankylosante (SA) et ceux avec une spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) l'une après un an de traitement et l'autre à long terme (après trois ans de traitement).

¹⁴ ENBREL (étanercept) n'a pas été comparé à CIMZIA (certolizumab pegol) ou à HUMIRA (adalimumab), car ces molécules n'avaient pas l'AMM dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique, lors du démarrage de cette étude pivot.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase IIIb versus placebo¹⁵

Type de l'étude	Etude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (absence de sacro-iliite radiographique définie selon les critères de New York modifiés), malgré un traitement optimal par AINS.
Date et durée de l'étude	Début en Mai 2011.
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Comparer l'efficacité de l'étanercept (ETN) (en association à un traitement de fond par AINS à dose stable, à la posologie anti-inflammatoire optimale) au placebo dans l'amélioration des symptômes de la nr-axSpA à 12 semaines.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'ETN à 104 semaines.• Comparer l'effet sur l'inflammation rachis et des sacro-iliaques observée à l'IRM, à 12 semaines.• Comparer la qualité de vie à 12 semaines. <p>Exploratoire : Evaluer l'activité de l'ETN (en association à un traitement de fond par AINS) sur les modifications à la radiographie standard et à l'IRM jusqu'à 104 semaines.</p>
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <p>Homme ou femme âgés de 18 à 50 ans</p> <p>Diagnostic d'axSpA défini selon les critères de la classification ASAS pour les SpA axiales. Ancienneté des symptômes >3 mois et <5 ans lors de de la visite de sélection.</p> <p>Maladie active définie par un score BASDAI \geq 4 à la visite de sélection.</p> <p>Symptômes axiaux avec une réponse insuffisante aux AINS à la dose maximale tolérée.</p> <p>Echec d'au moins 2 AINS pris séparément à la dose optimale tolérée pendant >4 semaines.</p> <p>Posologie stable d'AINS dans les 14 jours précédant l'inclusion.</p> <p>Absence de CI à un examen par IRM.</p> <p>Principaux critères de non inclusion</p> <p>Traitement antérieur par anti-TNF alpha ou autres biologiques ou immunosuppresseurs, pour une pathologie autre qu'une maladie inflammatoire de l'intestin.</p> <p>Traitement actuel ou < 6 derniers mois pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) par un anti-TNF alpha ou tout autre immunosuppresseur.</p> <p>Affection médicale ou orthopédique (autre que la SpA), qui pourrait être la cause d'une dorsalgie, telle qu'une spondylodiscite, une tumeur ou une discopathie avancée.</p> <p>Poussée d'une maladie inflammatoire chronique des intestins au cours des 6 premiers mois de l'étude.</p> <p>Uvéite en cours ou épisodes récents au cours des 6 premiers mois de l'étude.</p> <p>Sacro-iliite radiographique unilatérale de grades 3-4 ou bilatérale de grade supérieur ou égal à 2 selon les critères de New York modifiés et déterminée par une lecture centralisée.</p>
Cadre et lieu de l'étude	14 pays en Europe (dont 4 centres en France), en Asie et en Amérique du Sud.

¹⁵ Maxime Dougados, Désirée van der Heidje, Joachim Sieper, et al Symptomatic Efficacy of Étanercept and its Effects on Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondylarthritis A Multicenter, Randomised, Double – Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis & Rheumatology 2014 ; 66 :2091-102.

Produits étudiés	Période en double aveugle (12 semaines) : - Groupe A: 50 mg d'ETN (SC hebdomadaire) - Groupe B: placebo (SC hebdomadaire) Dans les 2 groupes : associé à un traitement de fond par AINS à dose optimale stable. Période en ouvert de la semaine 12 à la semaine 104 (92 semaines) : traitement par 50 mg d'ETN (SC hebdomadaire) + traitement de fond par AINS à une dose optimale stable. Si la réponse clinique était telle que l'AINS n'était plus considéré comme nécessaire, il pouvait être arrêté. L'administration de l'AINS à un dosage plus bas ou à une fréquence moins importante devait être évitée (à moins d'un changement de l'état clinique de la maladie ou de l'apparition d'un effet indésirable sévère ou non).
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients avec une réponse ASAS 40 à la semaine 12 selon les 4 critères : évaluation de l'activité globale de la maladie par le patient (EVA), de la douleur (EVA), des capacités fonctionnelles (score BASFI), du niveau d'inflammation du rachis (questions 5 et 6 du score BASDAI). Si l'un des critères suivants ne pouvait être évalué, le patient était considéré comme non éligible à l'étude. Les réponders ASAS 40 ont été définis selon les critères suivants : -une amélioration d'au moins 40% par rapport à la valeur de l'inclusion, avec une amélioration absolue de 2 unités sur une échelle de 0 à 10 cm (convertie de 0 à 100 mm) ou une amélioration de 100% des domaines qui avaient à l'inclusion un score <2, dans au moins 3 des 4 domaines suivants : activité globale de la maladie évaluée par le patient, douleur nocturne et douleur dorsale, capacités fonctionnelles évaluées par le score BASFI, inflammation du rachis définie par la moyenne des deux scores de raideur matinale (questions 5 et 6 du score BASDAI), - une absence de dégradation des domaines évalués. Définition issue des recommandations de l'EMA 2005 (European Medicines Agency). Selon les recommandations de l'EMA 2009, l'item évaluant « la douleur nocturne et la douleur dorsale » a été remplacé par « la douleur dorsale totale ». Seul le critère primaire « % de patients réponders ASAS 40 à 12 semaines » a été défini selon les recommandations de 2005. Tous les autres critères utilisant l'ASAS ont été définis selon les recommandations de l'EMA 2009.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • % de patients réponders : ASAS 40 à tout moment (autre que la semaine 12), ASAS 20, ASAS 5/6, BASDAI 20 et BASDAI 50 • % de patients en rémission partielle (score ASAS rémission partielle) • Délai d'obtention d'une rémission partielle • Variation par rapport à l'inclusion des scores : d'activité de la maladie ASDAS, d'activité globale de la maladie évaluée par les patients (EVA), des douleurs nocturnes et dorsales au cours du temps (EVA), des capacités fonctionnelles BASFI et de ses composants, d'activité globale de la maladie BASDAI et de ses composants, de la mobilité du rachis mesurée par le BASMI (et ses composants), la distance nuque-mur et l'expansion pulmonaire, MASES (dactylite et enthésite) • Variation par rapport à l'inclusion des lésions inflammatoires au niveau du rachis, et au niveau des sacro-iliques, mesurées par IRM à la semaine 12 • Variation par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations gonflées et douloureuses (44) • Variation par rapport à l'inclusion du taux de CRP • Evaluation de l'état de santé à l'aide des outils suivants : EQ-5D et SF36
Taille de l'échantillon	Calcul basé sur le critère principal initial, à savoir la réponse à l'ASAS 20. Un échantillon cible de 100 patients par groupe de traitement fournissait une puissance statistique $\geq 90\%$ sur la base d'un test bilatéral avec un risque $\alpha = 0,05$. L'hypothèse (basée sur les observations d'études cliniques antérieures) était que : - le taux de réponse dans le bras étanercept + AINS serait $\geq 55\%$ - le taux de réponse dans le bras placebo + AINS serait $< 30\%$ Le critère principal de l'étude finalement retenu a été l'ASAS 40. Sur la base des observations sur le critère ASAS 40 de cette étude et d'études cliniques antérieures effectuées avec d'autres anti-TNF- α , il a été estimé que les réponses à l'ASAS 40 seraient légèrement inférieures à l'ASAS 20. Cependant, l'hypothèse d'une différence des taux de réponse de 25% entre les groupes étanercept et placebo a été maintenue.

	Sur ces bases, la taille de l'échantillon prévue assurait une puissance statistique, au moins aussi grande que celle qui avait été prévue pour le critère ASAS 20.
Méthode de randomisation	Stratification selon la présence ou l'absence de sacro-iliites à l'IRM. Période en double aveugle : randomisation des patients dans l'un des 2 groupes.
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal : comparaison entre les 2 groupes avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié selon la présence ou non d'une sacro-iliite à l'IRM et selon la région géographique d'où étaient issus les sujets. L'analyse statistique reposait sur les valeurs obtenues à la 12 ^{ème} semaine. Pour les sujets sortis de l'étude avant la semaine 12, les valeurs obtenues lors de la dernière évaluation après la visite d'inclusion et avant l'arrêt de l'étude, étaient utilisées (LOCF). Analyse du critère principal ASAS 40 dans les sous-groupes Pour chaque sous-groupe, la réponse par catégorie a été présentée (nombre de répondants, taille du groupe, pourcentage de réponse). Un modèle de régression logistique étudiait la relation entre le traitement et les caractéristiques de base, incluant dans le modèle les facteurs fixes traitement, les caractéristiques de base ainsi que l'interaction traitement x caractéristiques de base.

Résultats

Les résultats portent sur la période randomisée en double aveugle de 12 semaines et la période en ouvert (de la semaine 12 jusqu'à la semaine 48).

Un total de 383 patients a été sélectionné et 225 patients ont été randomisés dans l'essai en double aveugle.

Populations de la période en double aveugle :

- Population totale: tous les patients randomisés inclus dans l'étude.
- Population en intention de traiter modifiée (mITT) : ensemble des patients randomisés ayant pris au moins 1 dose du médicament étudié, évalués au moins 1 fois sous traitement (à l'exclusion des valeurs initiales) et satisfaisant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale (= Population principale de toutes les analyses d'efficacité portant sur la période en double-aveugle).
Population per protocole: sous-population de la population mITT avec exclusion des patients avec une déviation du protocole considérée comme pouvant potentiellement affecter les résultats des variables d'efficacité.
- Population pour évaluer la tolérance : tous les sujets randomisés qui avaient pris au moins 1 dose de médicament au cours de la période en double aveugle.

Période en double aveugle	Etanercept	Placebo	Total
Population totale	111	114	225
Population évaluée pour la tolérance	111	113	224
Population mITT	106	109	215
Population PP	101	103	204
Période en ouvert (S12 à S48)	Etanercept/Etanercept	Placebo/Etanercept	Total
Population évaluée pour la tolérance	102	106	208
Population mITT	90	99	189

A l'inclusion, les paramètres cliniques étaient comparables entre les 2 groupes. Les femmes représentaient près de 40 % de la population mITT. L'âge moyen était de $32 \pm 7,8$ ans et l'indice de masse corporelle de $25,0 \pm 4,6$ kg/m². Les patients répondaient aux critères de la classification ASAS de la SpA axiale, avec des symptômes depuis un peu plus de 2 ans dans chacun des 2 groupes. La durée moyenne des symptômes était de $2,44 \pm 1,84$ ans. L'inflammation au niveau des sacro-iliaques, visible à l'IRM évaluée par le score SPARCC, était en moyenne de $7,87 \pm 9,91$. En moyenne, 71,6% des patients avaient un statut HLA-B27 positif et 23,7% des antécédents familiaux de SpA.

Le taux de hsCRP était en moyenne de 6,59 (10,53) et 42,7% des patients avaient des taux élevés de CRP. A l'inclusion, l'activité de la maladie était modérée à élevée. Le score BASDAI était en moyenne de 5,96 ± 1,82 et le score ASDAS –hsCRP de 2,97 ± 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 ± 2,18. Le score moyen relatif aux douleurs dorsales était de 5,49 ± 2,39. Le handicap fonctionnel était important. En effet, le score BASFI était en moyenne de 4,03 ± 2,48. Plus de 99% de patients utilisaient des d'AINS et 19,53% d'entre eux avait recours à des DMARD (« Disease Modifying Antirheumatic Drug »).

Critère de jugement principal

ASAS 40¹⁶ (selon la publication de l'EMA 2005)

A la semaine 12, le taux de patients répondeurs ASAS 40 dans le bras étanercept était de 32,38% versus 15,74% dans le bras placebo, avec une différence entre les deux groupes statistiquement significative ($\Delta = 16,64\%$, IC95% [5,36-27,92], $p=0,0062$, dans la population en mITT, LOCF).

ASAS 40 (selon la publication de l'EMA 2009)

► Pendant la période en double aveugle (semaines 0-12).

Une efficacité de l'étanercept a été observée dès la 2^{ème} semaine de traitement avec 15,24% de patients répondeurs ASAS 40 dans le bras étanercept versus 3,77% dans le bras placebo, avec une différence entre les deux groupes statistiquement significative ($\Delta = 11,46\%$, $p=0,0059$).

L'augmentation du nombre de patients répondeur à l'ASAS 40 s'est poursuivie tout au long de la période en double aveugle. Une différence significative entre les deux groupes a été observée à la semaine 8 ($\Delta = 12,83\%$, $p=0,0304$) et à la semaine 12 ($\Delta = 18,52\%$, $p=0,0023$).

A la dernière évaluation de la période en double aveugle, le taux de patients répondeurs ASAS 40 dans le groupe étanercept était de 33,33% versus 14,81% dans le groupe placebo.

La proportion de répondeurs observée à la fin de la période en double aveugle était similaire à celle observée pour le critère primaire ASAS 40, défini selon les guidelines de l'EMA 2005.

► Pendant la période en ouvert (semaines 12-48).

L'augmentation de la proportion de sujets répondeurs s'est poursuivie tout au long de la période en ouvert dans le bras étanercept/étanercept. A la semaine 48, 52% des patients du bras étanercept/étanercept étaient répondeurs ASAS 40.

Le critère principal ASAS 40 a été analysé dans différents sous-groupes pré-spécifiés dans le protocole. Parmi tous les sous-groupes, seuls l'origine ethnique et les antécédents d'uvéite avaient une interaction significative avec la réponse au traitement (seuil de significativité fixé à 10%). Mais en raison de la petite taille des échantillons, ces résultats sont difficiles à interpréter.

Critères de jugement secondaires

A l'exception du score BASMI (flexions latérales au niveau du rachis), une amélioration significative de tous les composants de l'ASAS a été observée dès la 2^{ème} semaine en faveur du groupe étanercept. A la semaine 12, on observait pour l'ensemble des composants, une amélioration par rapport à l'inclusion plus importante dans le groupe étanercept que dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative.

L'amélioration des scores s'est poursuivie ou s'est maintenue au cours de la période en ouvert (S12 à S48) pour les patients du bras étanercept/étanercept.

La concentration en CRP avait significativement diminué dans le bras étanercept à la semaine 12 (-43,7%) alors que la diminution observée dans le bras placebo était minime (-2,2%).

Il a été mis en évidence une efficacité en faveur de l'étanercept par rapport au placebo sur l'activité de la maladie.

A l'inclusion les patients avaient une maladie active (scores BASDAI > 4, score ASDAS –CRP de 2,88 pour le bras étanercept et 2,97 pour le bras placebo). Quel que soit le critère évalué, les résultats ont montré une amélioration rapide en faveur de l'étanercept dès la 2^{ème} semaine.

¹⁶ L'ASAS 40 représente une amélioration d'au moins 40 % du score ASAS initial.

L'amélioration s'est poursuivie tout au long de la période en double aveugle. Les différences entre les 2 groupes de traitement étaient statistiquement significatives.

Selon le score ASDAS-CRP, la proportion de patients avec une maladie inactive à la semaine 12 était de 40,0% dans le bras étanercept versus 17,43% dans le groupe placebo (p=0,0004). Contrairement au groupe placebo, les patients du groupe étanercept avaient une réponse au traitement cliniquement pertinente (-1,10 (0,12)).

L'évaluation du score BASDAI allait dans le même sens avec une réduction de l'activité de la maladie de 32,7% dans le groupe étanercept versus 22% dans le groupe placebo (p=0,0186). La maladie était considérée comme inactive à la semaine 12, uniquement dans le bras étanercept.

Concernant la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI, les résultats ont montré une amélioration significative en faveur d'étanercept dès la 2^{ème} semaine qui s'est poursuivie tout au long de la période en double aveugle.

A la semaine 12, le pourcentage moyen d'amélioration du score BASFI par rapport à l'inclusion était de 33,4% dans le groupe étanercept versus 21,6% dans le groupe placebo. Entre l'inclusion et la semaine 12, le score BASFI a diminué de 1,41 points dans le groupe étanercept alors que la diminution dans le groupe placebo était de 0,84 points (différence entre les 2 groupes statistiquement significative en faveur de l'étanercept (p=0,0164)).

L'amélioration de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI par rapport à l'inclusion à la semaine 12 était de 22,7% dans le groupe étanercept versus 21,3% dans le groupe placebo, avec une différence observée non statistiquement significative. Tous les patients inclus dans l'étude avaient globalement des scores BASMI initiaux faibles. L'ancienneté moyenne des symptômes étant inférieure à 2,5 ans, il est probable qu'à ce stade de la maladie, les patients ne présentaient pas encore de signes d'ankylose susceptibles d'altérer leur mobilité.

L'étanercept a réduit l'atteinte inflammatoire, au niveau des sacro-iliaques et du rachis, pratiquement de moitié à la 12^{ème} semaine (différence entre les deux groupes en termes d'« amélioration des scores SPARCC et ASspiMRI par rapport à l'inclusion » statistiquement significative en faveur de l'étanercept (p<0,001 et p = 0,0132 respectivement)).

L'étanercept a permis une amélioration de la qualité de vie des patients par rapport au placebo (évaluée grâce aux scores EQ5D-utilité et au score SF36 – composante physique), mais il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le score SF36 – composante mentale.

8.1.2 Analyses post-hoc de l'étude ESTHER

L'étude ESTHER¹⁷ contrôlée, randomisée, en ouvert a comparé l'étanercept (ETN) à la sulfasalazine (SSZ) pendant 48 semaines chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale récente < 5 ans.

Les patients inclus répondaient aux critères de la classification ASAS de la spondyloarthrite axiale et avaient des signes évidents d'inflammation active au niveau de l'articulation des sacro-iliaques et du rachis.

Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient randomisés dans 2 groupes et recevaient les traitements suivants pendant plus de 48 semaines :

- Étanercept (n=40) : 20 patients avec une spondylarthrite ankylosante (SA) versus 20 patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique (Nr-axSpA)
- Sulfasalazine (n=36).

Il a été mis en évidence une amélioration des lésions inflammatoires, détectées par IRM corps entier, significativement plus importante pour les patients traités par étanercept par rapport aux patients traités par sulfasalazine.

¹⁷ In-Ho Song, Anja Weib, Kay-Geert A Hermann, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis and non radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with étanercept: results from the ESTHER trial. Clinical and epidemiological research. Ann Rheum Dis 2013; 72:823-5

Les critères secondaires d'efficacité étaient l'activité de la maladie mesurée par le BASDAI, la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et le médecin à l'aide de l'échelle EVA et la qualité de vie mesurée par les échelles EQ5D et AS- QOL. Ceux-ci ont été plus améliorés dans le groupe étanercept par rapport au groupe sulfasalazine.

Analyse de la différence de réponse au traitement par étanercept entre les patients avec une spondylarthrite ankylosante (SA) et ceux avec une spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) après un an

Seuls les patients du bras étanercept de l'étude ESTHER ont été analysés, soit un effectif de 40 patients.

Après un an de traitement, les taux de réponse à l'étanercept et la diminution de l'activité de la maladie ont été similaires entre les deux groupes de patients (SA versus nr-axSpA).

- Une réponse BASDAI 20 a été atteinte chez 80% (IC à 95 % (59-93)) des patients avec une SA versus 85% (IC à 95 % (65-96)) des patients avec une nr-axSpA.
- Une réponse BASDAI 50 a été atteinte chez 55% (IC à 95 % (34-75)) des patients avec une SA versus 75% (IC à 95 % (54-90)) des patients avec une nr-axSpA.
- Une réponse ASAS 40 a été atteinte chez 75% (IC à 95 % (54-90)) des patients avec une SA versus 65% (IC à 95 % (43-83)) des patients avec une nr-axSpA.
- Une rémission partielle (selon la définition ASAS) a été atteinte chez 40% (IC95% [21-62]) des patients avec une SA versus 60% (IC95 % [38-79]) des patients avec une nr-axSpA.
- Une réponse ASDAS au traitement était considérée comme cliniquement pertinente lorsque le seuil d'amélioration clinique était supérieur ou égal à 1,1 point par rapport à l'inclusion. Un total de 55% (IC à 95 % [34-75]) des patients avec une SA ont eu une réponse à l'étanercept cliniquement pertinente versus 75% (IC à 95 % [54-90]) des patients avec une nr-axSpA.
- Une réponse ASDAS au traitement était considérée comme cliniquement majeure lorsque le seuil d'amélioration clinique était supérieur ou égal à 2,0 points par rapport à l'inclusion. Un total de 30% (IC à 95 % [14-52]) des patients avec une SA ont eu une réponse clinique majeure à l'étanercept versus 25% (IC à 95 % [10-46]) des patients avec une nr-axSpA.
- Une maladie était considérée comme inactive lorsque le score d'activité de la maladie évalué par l'ASDAS était inférieur à 1,3 point. 40% (IC à 95 % [21-62]) des patients avec une SA et une nr-axSpA avaient une maladie inactive après 48 semaines de traitement à l'étanercept.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en faveur des patients avec une nr-axSpA sur les critères de réponse au traitement : BASDAI 50, BASDAI 20, ASAS rémission partielle et ASDAS réponse au traitement cliniquement pertinente.

Analyse de la différence de réponse au traitement par étanercept entre les patients avec une spondylarthrite ankylosante (SA) et ceux avec une spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) au long cours (3 ans)

L'objectif de cette analyse complémentaire était d'évaluer l'efficacité à long terme de l'étanercept (administré en continu pendant 3 ans), chez des patients avec une spondyloarthrite axiale récente < 5 ans et de comparer les résultats obtenus entre les patients atteints d'une SA et ceux atteints d'une nr-axSpA.

Cette analyse post hoc a porté sur 61 patients : 22 issus du groupe étanercept initial, 26 patients du groupe sulfasalazine ont changé leur traitement pour l'étanercept et 13 patients ont été mis sous étanercept en raison de poussées. Parmi ces 61 patients, 31 avaient une SA et 30 une Nr-axSpA. Un total de 42 patients a poursuivi le traitement par étanercept sans interruption pendant 3 ans. Quatre patients ont été exclus à la fin de la 2^{ème} année car ils étaient en rémission.

Quels que soient les critères, les résultats à long terme du sous-groupe des patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique ont été similaires à ceux des patients avec une spondylarthrite ankylosante.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude clinique étanercept versus placebo

Au cours de la période en double aveugle, la durée moyenne de traitement de la population évaluée pour la tolérance a été de 85 jours (1 à 95 jours) pour le groupe étanercept et de 85 jours (8 à 100 jours) pour le groupe placebo. L'exposition totale a été de 24,10 patients-année pour le groupe étanercept et 25,29 patients-année pour le groupe placebo.

Au cours de la période en ouvert, la durée moyenne de traitement de la population évaluée pour la tolérance a été de 246 jours (15 à 260) pour le groupe étanercept/étanercept et de 246 jours (22 à 257) pour le groupe placebo/étanercept.

L'exposition totale au cours des 24 semaines de l'étude a été de 47,44 patients-année pour le groupe étanercept/étanercept et 49,36 patients-année pour le groupe placebo/étanercept. L'exposition totale au cours des 48 semaines de l'étude a été de 91,31 patients-année pour le groupe étanercept/étanercept et 95,40 patients-année pour le groupe placebo/étanercept.

Pendant la période en double aveugle (semaines 0-12).

Un taux de 56,8% de patients du groupe étanercept et 45,1% de patients du groupe placebo ont rapporté des effets indésirables liés au traitement.

Les 3 effets indésirables avec une incidence $\geq 5\%$ ont été un érythème ou une réaction au niveau du site d'injection et des rhinopharyngites.

Les érythèmes et les réactions au niveau du site d'injection ont été plus fréquents dans le groupe étanercept (6,3% et 5,4% respectivement) que dans le groupe placebo (0,9% et 0,0% respectivement). Concernant les rhinopharyngites, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes.

L'investigateur a rapporté des infections liées au traitement pour 9,9% des patients du bras étanercept et 8,8% des patients du bras placebo, avec 2 types d'infections identifiés : les infections traitées (soit une infection qui avait nécessité une antibiothérapie) et/ou les infections graves (nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie par voie intra-veineuse ou reposant sur d'autres critères impliquant un classement de l'effet indésirable comme étant grave).

Deux patients (1,8%) dans chaque groupe ont eu un effet indésirable grave.

Trois patients du groupe étanercept (2,7%) et un patient du groupe placebo (0,9%) ont arrêté le traitement au cours de la période en double aveugle en raison d'effets indésirables liés au traitement.

Aucun cas de trouble de démyélinisation, tumeur maligne, maladie inflammatoire intestinale, tuberculose ou infection opportuniste n'a été rapporté au cours de la période en double aveugle.

Un sujet du groupe placebo a eu une poussée d'uvéite antérieure aiguë (non considéré comme un événement indésirable lié au traitement car apparu plus de 15 jours après la dernière dose, mais considéré comme un événement indésirable grave).

Pendant la période en ouvert (semaines 12-48).

A la semaine 24, 34,3% des patients du groupe étanercept/étanercept et 50,0% des patients du groupe placebo/étanercept ont eu un effet indésirable. L'investigateur a rapporté des effets indésirables pour 11,8% des patients du groupe étanercept/étanercept versus 12,3% des patients du groupe placebo/étanercept.

A la semaine 48, 60,8% des patients du groupe étanercept/étanercept et 67% des patients du groupe placebo/étanercept ont rapporté des effets indésirables. L'investigateur a rapporté des effets indésirables pour 22,5% des patients du groupe étanercept/étanercept versus 18,9% des patients du groupe placebo/étanercept.

Il n'y a pas eu de décès.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier PSUR d'ENBREL qui couvrait la période du 3 février 2013 au 2 février 2014. Sur cette période, aucune information concernant la sécurité d'emploi modifiant le rapport bénéfice-risque de l'éta nercept n'a été identifiée.

8.2.3 Données issues du RCP

Résumé du profil de tolérance

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec ENBREL. Les anti-TNF, comme ENBREL, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par ENBREL.

Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation d'ENBREL, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome). Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'ENBREL. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés. »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'éta nercept (ENBREL) 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 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle.

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

Les patients répondaient aux critères de la classification ASAS 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 (1,82) et le score ASDAS –hsCRP de 2,97 (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 (2,18). Le score moyen relatif aux douleurs dorsales était de 5,49 (2,39). Le handicap fonctionnel était important. L'utilisation concomitante d'AINS existait pour plus de 99% de patients et en moyenne 19,5% des patients avait recours à des DMARD (« Disease 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.

La proportion de sujets répondeurs ASAS 40 à la semaine 12 (critère de jugement principal) était de 32,38% dans le bras éta nercept versus 15,74% dans le bras placebo (Différence de taux de réponse entre les deux bras de 16,64 %, p=0,0062). La Commission relève 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 donc pas été atteinte.

Les très nombreux critères de jugement secondaires ont permis d'évaluer la réponse au traitement (ASAS 40 (EMA 2009), ASAS 20, % de patient en rémission partielle, ASAS 5/6, les composants

de l'ASAS, BASDAI 50), l'activité de la maladie (ASDAS hsCRP, BASDAI), la capacité fonctionnelle (BASFI), la mobilité (BASMI), l'atteinte inflammatoire au niveau des sacro-iliaques (score IRM SPARCC) et du rachis (score IRM SPARCC et ASspiMRI), la qualité de vie (EQ5D EVA et utilité, SF36, WPAI), les enthésites (MASES) et l'atteinte périphérique. Leurs résultats mettent en évidence la supériorité de l'éтанercept par rapport au placebo, avec une diminution de l'activité de la maladie et de l'atteinte inflammatoire, une amélioration des capacités fonctionnelles et de certains paramètres de qualité de vie.

L'amélioration des différents paramètres était observée dès la 2^{ème} semaine et s'est poursuivie au cours de la période en ouvert pour les patients du bras éтанercept/éтанercept.

Les résultats d'efficacité reposant sur des analyses en sous-groupes de faibles effectifs, constitués a posteriori, n'ont qu'un caractère exploratoire.

ENBREL n'a pu être comparé autres anti-TNF indiqués dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, à savoir l'adalimumab ou le certolizumab pegol¹⁸. Aucune proposition de comparaison indirecte de méthodologie recevable n'a été fournie par le laboratoire.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication. Dans l'étude versus placebo, 3 types d'effets indésirables sont survenus avec une incidence $\geq 5\%$: érythème et réaction au niveau du site d'injection et rhinopharyngites.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, l'éтанercept (ENBREL) est une alternative à l'adalimumab (HUMIRA) et au certolizumab (CIMZIA), seuls anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication. En l'absence de donnée comparative d'ENBREL versus ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

¹⁸ ENBREL (éтанercept) n'a pas été comparé à CIMZIA (certolizumab pegol) ou à HUMIRA (adalimumab), car ces molécules n'avaient pas l'AMM dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique, lors du démarrage de cette étude pivot.

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

010.1 Service Médical Rendu

▀ 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.

▀ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

▀ Il existe 2 alternatives thérapeutiques dans cette indication : l'adalimumab- (HUMIRA) et le certolizumab pégol (CIMZIA).

▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS.

▀ Intérêt de santé publique :

Tenant compte du :

- poids faible sur la santé publique, représenté par les patients répondant de façon insuffisante aux AINS en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie ;
- du besoin de santé publique identifié,
- des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif notamment autres anti-TNF,

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique de la spécialité ENBREL dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique par rapport aux alternatives existantes.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ENBREL est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité d'ENBREL versus placebo,
- l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 25% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude 1031,
- l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles,

la Commission de la transparence considère que ENBREL (étanercept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pégol) dans la prise en charge des patients atteints 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 d'échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).

010.3 Population cible

Selon l'étude épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie, la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) a été estimée à 0,4 %. Ceci correspond à environ 201 629 personnes atteintes de spondyloarthrite en France (sur la base des données INSEE 2014). Selon cette même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19% soit environ 95 774 personnes atteintes de rhumatismes psoriasiques en France. En faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) à 105 855 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des spondyloarthrites non radiographiques et 40 % des spondylarthrites ankylosantes (Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2009).

Par ailleurs, les données issues du CHMP d'ENBREL indique que parmi les spondyloarthrites axiales, environ 23% à 80 % seraient des spondyloarthrites axiales non radiographiques.

Enfin, une étude épidémiologique américaine montre que parmi les patients avec une spondyloarthrite axiale la proportion de patients avec une SA est équivalente à la proportion de patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique. (Strand V, American college of rheumatology 2013).

Le laboratoire a donc fait l'hypothèse que parmi les patients atteints de spondyloarthrites axiales, 50% sont des spondylarthrites ankylosantes et 50% sont des spondyloarthrites axiales non radiographiques.

La population des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique peut donc être estimée à 52 927 patients.

Selon les experts (avis de la Commission de la Transparence HUMIRA du 20 Février 2013 et CIMZIA du 9 Juillet 2014), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels tant dans la spondyloarthrite axiale non radiographique que dans la spondylarthrite ankylosante, soit environ 7939 patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Par ailleurs, dans l'étude pivot d'ENBREL dans son extension d'indication, 88% des patients avec spondyloarthrite axiale non radiographique sévère et active malgré un traitement par AINS avaient des signes objectifs d'inflammation (IRM et/ou CRP élevée).

Estimation

Sur la base de ces données, la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à un peu moins de 7000 patients.

011 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 que ENBREL est un médicament d'exception.