

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

*étanercept***ERELZI 25 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte 4 (CIP : 34009 300 989 4 3)

ERELZI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte 4 (CIP : 34009 300 989 5 0)

ERELZI 50 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte 4 (CIP : 34009 300 989 6 7)

Laboratoire SANDOZ

Code ATC	L04AB01 (immunosuppresseurs, anti-TNF)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« L'ensemble des indications de l'AMM : - Pour l'adulte : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique et psoriasis en plaques, - Pour l'enfant: arthrite juvénile idiopathique et psoriasis en plaques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23 juin 2017 (procédure centralisée)
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 ou en dermatologie. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans toutes ses indications validées par l'AMM. Médicament biosimilaire (spécialité de référence : ENBREL).
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB01 étanercept

02 CONTEXTE

ERELZI est le deuxième biosimilaire^{1,2} d'ENBREL qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans toutes les indications d'ENBREL³, y compris pédiatriques, en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique, arthrite juvénile idiopathique) et en dermatologie (psoriasis en plaques).

Trois présentations sont proposées pour ERELZI, une dosée à 25 mg (seringue préremplie) et deux dosées à 50 mg (stylo et seringue préremplis).

Il convient toutefois de noter que l'ajustement posologique en fonction du poids préconisé dans les indications pédiatriques pour les patients de moins de 62,5 kg n'est pas réalisable avec les présentations à doses fixes (25 et 50 mg) proposées pour ERELZI, cf. rubrique 4 posologie de l'avis. Le biologique de référence ENBREL dispose aussi de présentations sous forme de poudre et de solvant dosées à 10 et 25 mg. En conséquence, l'utilisation d'ERELZI est limitée aux patients pédiatriques à partir de 62,5 kg.

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

² BENEPALI 50 mg a fait l'objet d'une évaluation de la Commission en juin 2016.

³ Pour mémoire, la 1^{ère} AMM d'ENBREL date du 03/02/2000. Sa première évaluation par la Commission de la transparence date du 2 octobre 2002 (AJI).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 Rhumatologie, adultes

Polyarthrite rhumatoïde

« ERELZI en association au méthotrexate (MTX) 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 MTX (sauf contre-indication).

ERELZI peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

ERELZI est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX⁴.

Il a été montré que l'étanercept, seul ou en association avec le MTX, 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 que l'étanercept améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

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

Spondylarthrite axiale non radiographique

« Traitement de la spondylarthrite 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, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. »

03.2 Rhumatologie, enfants

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. »

⁴ L'indication chez les naïfs de MTX a fait l'objet d'une réévaluation en 2016. Avis ENBREL du 20 juillet 2016. Cette indication n'est plus remboursable (SMR insuffisant).

03.3 Dermatologie, adultes

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 MTX ou la puvathérapie. »

03.4 Dermatologie, enfants

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

04 POSOLOGIE

04.1 Adultes

« Polyarthrite rhumatoïde

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

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique

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

Pour toutes les indications ci-dessus, 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.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'étanercept est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par ERELZI doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes. Le traitement par étanercept doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par étanercept est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. »

Populations particulières :

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

04.2 Enfants

« ERELZI est uniquement disponible en seringue préremplie de 25 mg ainsi qu'en seringue préremplie et en stylo prérempli de 50 mg. **Il n'est donc pas possible d'administrer ERELZI aux patients pédiatriques ayant besoin d'une dose inférieure à la dose complète de 25 mg ou 50 mg. Les patients pédiatriques ayant besoin d'une dose autre que la dose complète de 25 mg ou 50 mg ne doivent pas recevoir ERELZI. Si une dose différente est requise, d'autres produits contenant de l'étanercept permettant d'obtenir cette dose doivent être utilisés.**

La dose d'étanercept dépend du poids des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg au moyen de formulations en poudre et solvant pour solution injectable ou en poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour connaître la posologie correspondant aux indications spécifiques). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent être traités au moyen de la seringue préremplie ou du stylo prérempli à dose fixe.

Arthrite juvénile idiopathique :

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 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 de 10 mg peut être plus approprié pour l'administration du médicament chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) pesant moins de 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.

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

05 BESOIN MEDICAL

Dans l'ensemble des pathologies visées par ERELZI, il existe un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements disponibles. Au même titre que l'autre biosimilaire d'ENBREL, BENEPALI, ERELZI apporte dans ses indications, une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle d'ENBREL et des autres anti-TNF.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ERELZI étant un médicament biologique similaire, son comparateur cliniquement pertinent est le médicament biologique de référence : ENBREL. Les autres médicaments comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour ENBREL pour chaque indication, cf. tableaux ci-après.

6.1.1 Indications chez l'adulte

6.1.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée <i>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX</i>	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant		N/A
BENEPALI Etanercept Biogen Idec	Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles	02/03/2016	Important	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)	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant		N/A

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
CIMZIA Certolizumab pegol UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui
	CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le <i>traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs)</i>	07/09/2016	Insuffisant	N/A	Non
HUMIRA Adalimumab Abbvie	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate - <i>le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX</i> HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
SIMPONI Golimumab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate - <i>le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX</i> Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique	01/02/2012	Important (échec du MTX)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée	Oui
		01/02/2012 et 09/11/2016 (naïfs)	Insuffisant (naïfs)	N/A	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
REMICADE Infliximab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée - les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant		Non
FLIXABI Infliximab Biogen		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant		Non
INFLECTRA Infliximab Hospira France	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante)	Oui	
	19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant		Non	
REMSIMA Infliximab Celtrion	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante)	Oui	
	19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant		Non	
Inhibiteur d'interleukines					
ROACTEMRA IV 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles			thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab	
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX	16/12/2015	Insuffisant	N/A	Non
ROACTEMRA SC 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC) Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante)	Oui
KINERET Anakinra Swedish Orphan Biovitrium	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	18/07/2007 14/03/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
ORENCIA SC 125 mg, solution injectable Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui
Anti-lymphocytes B					
MABTHERA Rituximab Roche	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale) Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006 18/07/2007	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (13 décembre 2006).	Oui
TRUXIMA Rituximab Biogaran		19/04/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	
Anti-JAK					
OLUMIANT Baricitinib Lilly	« OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »	21/06/2017	Important	Prenant en compte : - la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2ème intention c'est-à-dire après échec du MTX, - mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3ème intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, - et les inquiétudes en termes de tolérance	

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
				notamment à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux, cardiovasculaires et carcinogènes, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	
XELJANZ Tofacitinib Pfizer	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté	En cours			

6.1.1.2 Dans le rhumatisme psoriasique (RP)

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	Traitement du RP 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 RP, 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.	29/10/2003	Important	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		22/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
HUMIRA Adalimumab Abbvie	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/ 2005	Important	« HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
REMICADE Infliximab MSD France	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate.	26/04/2006	Important	« En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »	Oui
INFLECTRA Infliximab Hospira France	REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).	Oui
REMSIMA Infliximab Celtrion		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).	Oui
FLIXABI Infliximab Biogen		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
SIMPONI Golimumab MSD France	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.*	01/02/2012	Important	« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP. »	Oui
CIMZIA Certolizumab pégol UCB Pharma SA	CIMZIA, en association au MTX (MTX), est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	04/11/2015	Important	« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
Inhibiteur d'interleukines					
STELARA Ustékinumab Janssen-Cilag	STELARA, <u>seul ou en association avec le MTX</u> (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014	Modéré	Compte tenu : - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF α , - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF α sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF- α dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
COSENTYX Sécukinumab Novartis Pharma	COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate.	22/06/2016	Modéré	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.</p>	Oui
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4					
OTEZLA Apremilast Celgene	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015	<u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>faible</u> en association avec un DMARD lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'apremilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	Oui

6.1.1.3 Dans la spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	25/02/2004	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.	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		22/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
CIMZIA Certolizumab pegol 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	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).	Oui
REMICADE 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	Important	Partage l'ASMR d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
INFLECTRA Infliximab Hospira France		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).	Oui
REMSIMA Infliximab Celtrion		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).	Oui
FLIXABI Infliximab Biogen		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
HUMIRA Adalimumab Abbvie	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	18/10/2006	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.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
SIMPONI 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	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante	Oui
Inhibiteur d'interleukines					
COSENTYX Sécukinumab Novartis Pharma	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	22/06/2016	Important	ASMR V dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF	Oui

Spondylarthrite axiale non radiographique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
ENBREL Etanercept Pfizer	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).	15/06/2015	Important	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 pegol) 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).	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		22/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
HUMIRA 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	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
CIMZIA Certolizumab pegol 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).	Oui
SIMPONI Golimumab MSD	Traitement de la spondyloarthrite axiale active 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 de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	22/06/2016	Important	SIMPONI n'apporte pas d'amélioration par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte (ASMR V, inexistante).	Oui

6.1.1.4 Dans le psoriasis en plaques de l'adulte

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
ENBREL Etanercept Pfizer	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 MTX ou la puvathérapie	02/03/2005	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le MTX, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes, la Commission considère qu'ENBREL apporte, dans la stratégie thérapeutique, une amélioration du service médical rendu modérée (<u>de niveau III</u>) en termes d'efficacité.	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		22/06/2016	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
HUMIRA Adalimumab Abbvie	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le MTX ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés	28/05/2008	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres anti-TNF alpha (REMICADE et ENBREL).	Non Oui
					Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
REMICADE Infliximab MSD France	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie.	26/04/2006	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui Non
INFLECTRA Infliximab Hospira France		21/01/2015	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui Non
REMSIMA Infliximab Celtrion		21/01/2015	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui Non
FLIXABI Infliximab Biogen		29/06/2016	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u> <u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui Non
Inhibiteurs d'interleukines					
STELARA Ustékinumab Janssen-Cilag	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie.	22/06/2011	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec <u>à au moins deux traitements systémiques.</u>	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.	Oui
COSENTYX Sécukinumab Novartis Pharma	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	16/09/2015	<u>Insuffisant</u> pour les autres patients.	COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA dans le traitement du	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
				psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le MTX, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.	
TALTZ Ixékizumab Lilly	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique	05/10/2016	<u>Important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie. <u>Insuffisant</u> dans les autres formes.	TALTZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie.	Oui Non
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4					
OTEZLA Apremilast Celgene	OTEZLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).	02/12/2015	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

6.1.2 Indications chez l'enfant

6.1.2.1 Dans l'arthrite juvénile idiopathique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> - Enbrel est indiqué dans le 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 MTX. - Enbrel est indiqué 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 MTX. - Enbrel est indiqué 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. 	02/10/2002 11/04/2012 22/06/2016	Important (polyarthrite) Modéré (oligoarthrite) Modéré (l'arthrite psoriasique) Modéré (l'arthrite liée à l'enthésite)	<p>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.</p> <p>Enbrel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique.</p>	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		En cours			
HUMIRA Adalimumab Abbvie	<ul style="list-style-type: none"> - Humira en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire 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. - Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. 	24/06/2009 01/04/2015 22/06/2016	Important	Humira n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
SIMPONI Golimumab MSD France	Simponi est indiqué en association avec le MTX, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.	NA	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Inhibiteurs d'interleukines					
ILARIS Canakinumab Novartis Pharma	Ilaris est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate	19/03/2014	Important	Comme Roactemra (tocilizumab), Ilaris (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.	Oui
ROACTEMRA Tocilizumab Roche	<ul style="list-style-type: none"> - Roactemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. - Roactemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX. - Roactemra est indiqué le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement 	09/05/2012 23/07/2014 11/05/2016	Important	L'amélioration du service médical rendu par Roactemra (tocilizumab) demeure 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.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA Abatacept Bristol-Myers Squibb	En association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (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.	05/01/2011	Important	Orencia n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

6.1.2.2 Dans le psoriasis en plaques de l'enfant

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	Enbrel est indiqué 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.	01/04/2009	Modéré	ASMR mineure (niveau IV), dans la prise en charges de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent atteint de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de contrôle inadéquat ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	Oui
BENEPALI Etanercept Biogen		En cours			
HUMIRA Adalimumab Abbvie	Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.	02/06/2016	Important	ASMR inexistante (niveau V), d'Humira dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent après un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux autres traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
Inhibiteurs d'interleukines					
STELARA Ustékinumab Janssen- Cilag	Stelara est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.	22/06/2016	Important	ASMR inexistante (niveau V), Stelara n'apporte pas d'amélioration dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans après un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux autres traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Dans le psoriasis, la photothérapie UVA et UVB.

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ERELZI dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 30 août 2016 mais n'y est pas encore commercialisé. A la date de rédaction de ce document, selon les données transmises par le laboratoire, ERELZI n'est pris en charge dans aucun pays à l'étranger.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique d'ERELZI repose principalement sur trois études :

- deux études d'équivalence pharmacocinétique de phase I dont l'étude GP15-104 qui a comparé ERELZI par rapport à ENBREL (en provenance de l'Union Européenne-UE) chez des volontaires sains et l'étude GP15-103 qui a comparé les deux systèmes d'injections disponibles pour ERELZI 50 mg (seringue préremplie et stylo prérempli).
- une étude d'équivalence d'efficacité (phase III, étude EGALITY GP15-302) chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

A noter qu'une autre étude d'équivalence pharmacocinétique (étude GP15-101) a démontré que l'exposition à l'étanercept après administration d'ERELZI ou d'ENBREL UE était comprise dans les limites de bioéquivalence spécifiées pour C_{max} mais pas pour $AUC_{0-dernière}$, potentiellement en raison d'un effet opérateur (lors de l'administration en sous-cutanée du produit). Une nouvelle étude a été réalisée (étude GP15-104) pour laquelle l'administration du produit était effectuée par la même personne pour un patient donné à chaque injection). Cette étude GP15-104 a été considérée comme pivotale pour l'AMM. Seuls les résultats de l'étude GP15-104 ont été présentés par le laboratoire dans la demande et détaillés dans cet avis.

Aucune étude n'a été réalisée dans les autres indications octroyées à ERELZI : rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique et psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant. L'AMM dans ces indications a été accordée compte tenu :

- du mécanisme d'action de l'étanercept commun à toutes ces indications (inhibition de la liaison du TNF au récepteur et,
- de la biosimilarité démontrée d'ERELZI à ENBREL par des données analytiques, précliniques in vitro et chez l'animal, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans le psoriasis.

08.1 Equivalence pharmacocinétique

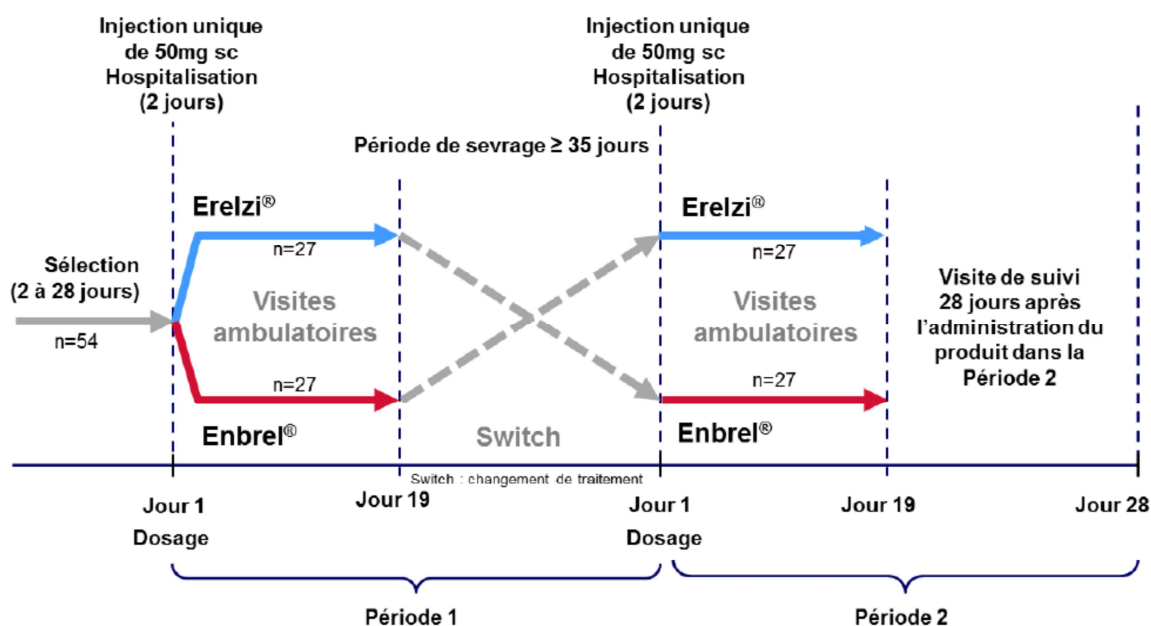
8.1.1 Etude GP15-104

L'étude GP15-104 a été réalisée entre juin et novembre 2014⁵.

Objectifs et méthode :

Cette étude de phase I, randomisée, en double aveugle, croisée en 2 périodes séquentielles, avait pour objectif principal d'évaluer et de comparer les profils pharmacocinétiques d'ERELZI et d'ENBREL UE chez des volontaires sains. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité.

Au total 54 volontaires sains ont été randomisés (27 pour chaque séquence de traitement), pour recevoir ERELZI et ENBREL à au moins 35 jours d'intervalle. Le schéma général de l'étude est présenté ci-après.



Résultats :

Les 54 volontaires sains ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique et aucune déviation majeure au protocole n'a été rapportée.

Les paramètres pharmacocinétiques d'ERELZI et d'ENBREL UE ont été comparables notamment :

- l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini a été en moyenne de 679 versus 705 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$,
- la concentration sérique maximale moyenne de 3,4 vs 3,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et,
- le temps médian jusqu'au Cmax de 58,34 vs 59,87 heures

Les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre les moyennes des valeurs des aires sous la courbe et de Cmax d'ERELZI et d'ENBREL étaient comprises dans les marges prédéfinies d'équivalence (80-125%) : l'équivalence pharmacocinétique d'ERELZI et d'ENBREL peut donc être considérée comme étant démontrée.

8.1.2 Etude GP15-103⁵

Cette étude de phase I, randomisée, en double aveugle, séquentielle menée en deux parties avait pour objectif principal de démontrer la bioéquivalence entre les deux systèmes d'injections disponibles pour ERELZI 50 mg (seringue préremplie et stylo prérempli). Au total 51 volontaires

⁵ Von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 732-741

sains ont été randomisés. L'équivalence pharmacocinétique entre la présentation en stylo et la seringue pré-remplie a été considérée comme démontrée dans cette étude.

08.2 Équivalence d'efficacité clinique

L'étude EGALITY (GP15-302) a été réalisée entre juin 2013 et mars 2015⁶.

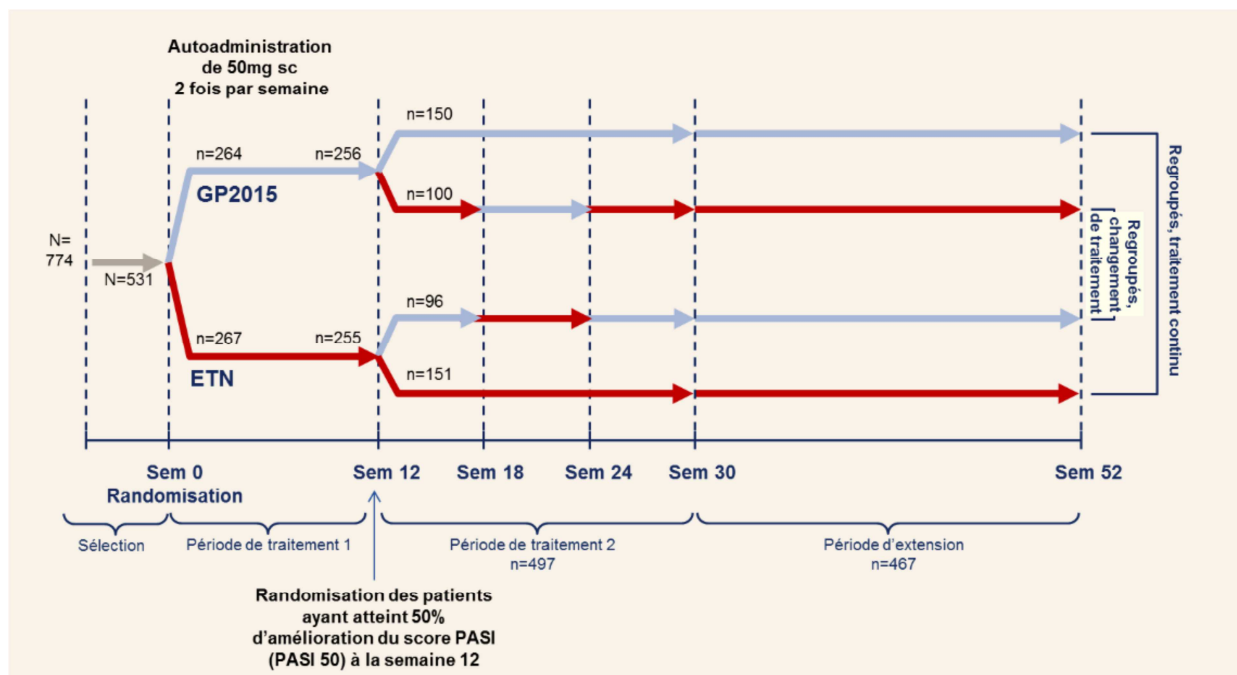
Méthodologie et objectif principal :

Cette étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, séquentielle menée en trois parties avait pour objectif principal de démontrer l'équivalence entre ERELZI et ENBREL UE, en termes d'efficacité mesurée par le taux de réponse PASI 75 (Psoriasis area and Severity Index) à la semaine 12 chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les patients ont été randomisés avec stratification selon le poids (< 90 kg ou ≥ 90 kg) et le recours à un traitement systémique antérieur (absence de traitement systémique, n'importe quel traitement systémique incluant un agent biologique sauf un anti-TNFα, ou traitement antérieur avec un anti-TNFα).

L'étude a été divisée en trois périodes séquentielles de traitement. Lors de la première période de traitement (PT1), les patients étaient randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement selon un ratio 1:1. Si le taux de réponse PASI 50 à 12 semaines était atteint (PT1), les patients étaient de nouveau randomisés pour entrer dans la deuxième période de traitement (PT2) d'une durée de 18 semaines. Les patients étaient alors randomisés selon un ratio 3:1 en faveur du traitement continu, tandis que les autres patients étaient randomisés dans un groupe « traitement alterné ». Ceux-ci changeaient de traitement toutes les 6 semaines. Les patients randomisés dans le groupe « traitement continu » poursuivaient leur traitement initial.

Le schéma général de l'étude est présenté ci-après. Seuls les résultats obtenus sur la période de traitement 1 (PT1) sont détaillés ci-après car le critère de jugement principal pour l'équivalence d'efficacité clinique, le taux de réponse PASI 75 (amélioration de 75% du score PASI), a été évalué à la semaine 12. Les résultats obtenus sur la période de traitement 2 et sur la période d'extension sont exploratoires et sont brièvement résumés.



⁶ Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2016; doi: 10.1111/bjd.15152

Parmi les critères d'inclusion :

- adultes âgés d'au moins 18 ans
- atteints de psoriasis chronique actif en plaques diagnostiqué depuis au moins 6 mois lors de la sélection
- psoriasis modéré à sévère à l'état initial, défini par un score PASI ≥ 10 , un score IGA ≥ 3 et affectant au moins 10% de la surface corporelle
- patient récemment traité par photothérapie, un traitement systémique ou éligible à ce type de traitements

Parmi les critères de non-inclusion :

- autres formes de psoriasis
- psoriasis induit par un médicament
- utilisation de corticostéroïdes topiques, de traitement par ultraviolet ou tout autre traitement n'ayant pas d'indication dans la prise en charge du psoriasis
- exposition précédente à l'éтанercept, à un autre antagoniste du TNF α ou tout autre agent immuno-modulateur dans les 6 mois précédents la randomisation

Traitements :

Les patients se sont auto-administrés en sous-cutané 50 mg d'éтанercept (ERELZI ou ENBREL) à l'aide d'une seringue pré-remplie deux fois par semaine pendant les 12 premières semaines de traitement (PT1) puis une fois par semaine pendant le reste de l'étude.

Critère principal d'efficacité :

Taux de réponse PASI 75 (amélioration de 75% du score PASI) à la semaine 12.

Calcul du nombre de sujets nécessaires pour la période de traitement 1 (PT1) :

A partir des deux études cliniques pivots ayant évalué l'efficacité d'ENBREL dans le psoriasis en plaques par rapport à un placebo⁷⁻⁸, l'hypothèse d'un taux de répondeurs PASI 75 compris entre 45 et 46% pour ERELZI et ENBREL a été retenue. La marge d'équivalence a été fixée à 18% afin de conserver au moins 60% de l'effet d'ENBREL par rapport au placebo⁹. En retenant un seuil de significativité bilatéral de 0,05, une puissance de 80% et une marge d'équivalence bilatérale de 18%, il a été calculé que 464 patients étaient nécessaires dans la population *per protocole* (PP). En faisant l'hypothèse d'un taux de perdus de vue de 15%, il a été calculé que 546 patients devaient être randomisés.

Résultats :

Période de traitement 1 (PT1)

➤ Patients :

Au total, 531 patients ont été randomisés pour la PT1, 264 sous ERELZI et 267 sous ENBREL. 18 patients (6,8%) dans le groupe ERELZI et 16 patients (6%) dans le groupe ENBREL ont eu une déviation majeure au protocole et ont été exclus de la population PP (3 sont sortis de l'étude pendant la PT1). Les déviations majeures au protocole étaient principalement : le non-respect des fenêtres de visites prévues au protocole, l'utilisation de médicaments proscrits et le non-respect des critères d'inclusion et d'exclusion.

La population PP pour la PT1 incluait 480 patients et la population FAS 531 patients.

⁷ Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Eng J Med 2003 ; 349: 2014-2022

⁸ Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005; 152(6): 1304-1312

⁹ La différence absolue ENBREL-placebo pour le taux de répondeurs PASI 75 est de 45% dans l'étude Leonardi et al. et de 46% dans l'étude Papp et al. En fixant la marge d'équivalence ERELZI-ENBREL à 18% on conserve environ 60% de l'effet d'ENBREL versus placebo soit une perte d'efficacité consentie de 40%.

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients des deux groupes en PT1 étaient comparables. L'âge moyen était de 42,4 ans et 38% des patients étaient des femmes. Les patients avaient une maladie active depuis en moyenne 17,68 ans, le score PASI moyen était de 22,51 et la surface corporelle moyenne affectée était de 30,7%.

➤ Arrêts de traitement

Avant la semaine 12, 20 patients ont arrêté le traitement : 8 (3%) dans le groupe ERELZI et 12 (4,5%) dans le groupe ENBREL, principalement pour événements indésirables (EI) : 4 (1,5%) patients sous ERELZI et 3 (1,1%) sous ENBREL et retrait de consentement (2 (0,8%) sous ERELZI et 5 (1,9%) sous ENBREL).

➤ Résultats sur le critère principal : taux de réponse PASI 75 (Psoriasis area and Severity Index) à S12

L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse PASI 75 à S12 était de 73,4% avec ERELZI et de 75,7% avec ENBREL. La différence ajustée entre les groupes était de -2,3% avec un intervalle de confiance à 95% [-9,85% ; 5,3%] compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-18% ; 18%]. L'analyse en ITT sur la population FAS a confirmé ces résultats.

Tableau 1. Taux de réponse PASI 75 à S12

Groupes de traitement	n/N (%)	Différence ajustée entre les traitements IC95%
Population PP		
étanercept biosimilaire (ERELZI)	176/239 (73,4)	-2,3% (-9,85% ; 5,3%)
étanercept de référence (ENBREL)	182/241 (75,7)	
Tous patients randomisés (population ITT)		
étanercept biosimilaire (ERELZI)	186/264 (70,4)	-1,2% (-8,77% ; 6,45%)
étanercept de référence (ENBREL)	191/267 (71,6)	

Remarques sur ce résultat :

- le taux de réponse PASI 75 observé avec l'étanercept (ENBREL) dans cette étude (76%) a été supérieur à celui observé dans les études antérieures ayant été utilisées pour l'hypothèse d'équivalence et le calcul du nombre de sujets nécessaire (le taux de réponse attendu était de 49%).
- la marge d'équivalence choisie arbitrairement (18%) peut être jugée comme étant très large car elle implique une perte d'efficacité non négligeable à savoir 40% de l'efficacité d'ENBREL versus placebo. En retenant une marge à 10% qui peut être considérée comme plus cliniquement acceptable (permettant de conserver 78% de l'effet versus placebo et impliquant une perte d'efficacité maximale de 22%), la bioéquivalence d'ERELZI par rapport à ENBREL reste démontrée.
- cf. rubrique discussion pour le choix du psoriasis comme indication pour l'extrapolation.
- des erreurs ont été notées concernant la stratification notamment en fonction du traitement systémique antérieur ou non. Toutefois, des analyses *post-hoc* de sensibilité excluant les patients ayant eu des erreurs de classification n'auraient pas montré d'impact de ce critère de stratification sur l'effet des traitements et l'équivalence resterait démontrée.¹⁰

➤ Résultats sur les critères secondaires (réponse PASI 50, 90, évolution en pourcentage du score PASI 75 à partir de l'état initial jusqu'à 12 semaines)

Les résultats sur les critères secondaires ont confirmé que l'efficacité d'ERELZI est comparable à celle d'ENBREL.

¹⁰ EPAR ERELZI http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004192/WC500230144.pdf

Tableau 2. Variation du score PASI 75 à S12 par rapport à l'inclusion

Variation du score PASI 75 par rapport à l'inclusion	ERELZI N= 239 (%)	ENBREL N=241 (%)	Différence, % [IC 95%]
Analyse ANCOVA ¹¹	-52,99	-52,11	-0,88 [-3,6 ; 1,8]
Analyse MMRM	-56,11	-55,48	-0,64 [-3,47 ; 2,20]

Période de traitement 2 (PT2)➤ Patients :

Parmi les 511 patients ayant terminé la PT1, 497 patients ont été traités durant la PT2. Les patients non traités l'ont été en raison d'un score PASI 50 non atteint (5 patients), d'un arrêt de traitement (7 patients) et de l'absence de données après la semaine 12 (2 patients).

Parmi les 497 patients traités :

- 150 ont poursuivi leur traitement par ERELZI,
- 151 ont poursuivi leur traitement par ENBREL,
- 100 traités initialement par ERELZI durant de la période PT1 ont été traités par la suite selon la séquence ENBREL/ERELZI/ENBREL,
- 96 traités initialement par ENBREL durant de la période PT1 ont été traités par la suite selon la séquence ERELZI/ENBREL/ERELZI.

Au cours de la PT2, seul 1 patient n'a pas été inclus dans l'analyse per protocole pour déviation majeure et 25 patients ont arrêté prématurément l'étude pendant cette période principalement en raison d'une décision du patient (1,8%) et suite à la survenue d'événements indésirables (1,4%).

➤ Résultats sur les taux de réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 jusqu'à 30 semaines :

Les taux de réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 des patients sous traitement continu (traitement identique à la celui de la PT1) pendant la PT2 se sont maintenus ou ont été améliorés jusqu'à 30 semaines. De même les taux de réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90 ont été comparables entre les groupes de traitement continu et groupes de traitement alterné (données regroupées). Ces taux se sont maintenus ou ont été améliorés jusqu'à 30 semaines.

Période d'extension (PTE) jusqu'à 52 semaines

➤ Patients :

Parmi les 472 patients ayant terminé la PT2, 467 patients ont été traités durant la PTE. Les patients non traités l'ont été en raison d'un retrait du consentement (2 patients), d'un manque d'efficacité, d'un événement indésirable et d'un perdu de vue (1 patient chacun).

Parmi les 467 patients traités :

- 140 ont poursuivi leur traitement par ERELZI,
- 142 ont poursuivi leur traitement par ENBREL,
- 95 traités dans la séquence ENBREL/ERELZI/ENBREL ont continué à être traités par ENBREL,
- 90 traités dans la séquence ERELZI/ENBREL/ERELZI ont continué à être traités par ERELZI.

La majorité des patients traités pendant cette période l'ont terminé (95,7%). Les principales raisons d'arrêt de traitement étaient un événement indésirable (1,7%) et une décision du patient (1,5%).

Les taux de répondeurs PASI 50, PASI 75 et PASI 90 ont été maintenus à la semaine 52 à l'issue de la période d'extension (PTE) dans les groupes de traitement continu et/ou alterné.

¹¹ Deux approches statistiques ont été utilisées.

08.3 Tolérance

Les données de tolérance de l'étanercept biosimilaire (ERELZI) sont issues des 3 études cliniques précédemment décrites.

Les études d'équivalence pharmacocinétique GP15-103 et GP15-104 chez les volontaires sains n'apportent que des données de tolérance à court terme : au total 105 patients traités par ERELZI sur une courte durée. Dans l'étude GP15-104, 42,6% des sujets ayant reçu ERELZI ont eu un événement indésirable (EI) versus 37,0 % de ceux ayant reçu ENBREL UE. L'EI le plus fréquent avec ERELZI était une neutropénie (rapporté chez 13,0% des sujets ayant reçu ERELZI et 14,8% des sujets ayant reçu ENBREL). Dans l'étude GP15-103, 50% des sujets ayant utilisé le stylo pré-rempli ont eu un EI versus 40% des sujets ayant utilisé la seringue pré-remplie. Les EI les plus fréquents étaient une céphalée (16% dans le groupe stylo et 10 % dans le groupe seringue) et une neutropénie (10% dans chaque groupe). Aucun EI grave, ni aucun décès, n'ont été rapportés pendant les deux études.

Dans l'étude de phase III d'équivalence d'efficacité, pendant la période de traitement 1, 37,5% des patients traités par ERELZI et 36,0% de ceux traités par ENBREL UE ont eu des EI. La proportion d'EI graves a été de 1,5% avec ERELZI et de 1,1% avec ENBREL.

La proportion d'EI liés au traitement pendant la période de traitement 1 a été de 13,3% avec ERELZI et de 13,9% avec ENBREL. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été les rhinopharyngites et infections des voies respiratoires et des voies aériennes supérieures (2,3% avec ERELZI et 3,3% avec ENBREL). Une réaction au site d'injection a été rapportée par 4,9% des patients traités par ERELZI et 14,2% des patients traités par ENBREL.

Aucun signal particulier n'a été mis en évidence pendant la période de traitement 2 et la phase d'extension à 52 semaines.

Parmi les EI d'intérêt :

Pendant la période de traitement 1, un décès a été rapporté chez un patient traité par ENBREL (arrêt cardio-respiratoire), il n'a pas été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté chez les patients du groupe ERELZI. Aucun décès n'a été rapporté pendant la période de traitement 2 et la période d'extension.

L'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 1,9% avec ERELZI et de 1,5% avec ENBREL.

Un cas de cancer a été rapporté chez un patient traité par ERELZI (mélanome malin in situ diagnostiqué dans les 12 semaines après l'initiation du traitement). Trois cas d'infections ont été rapportés dans chaque groupe (deux cas d'herpès et un cas d'infection par le ténia dans le groupe ERELZI et 3 cas d'herpès dans le groupe ENBREL). Un cas de lymphocytopénie a été rapporté chez un patient traité par ERELZI. Quatre cas de tumeurs bénignes ont été rapportés dans le groupe ERELZI (un papillome cutané, un adénome tubulo-villeux de bas grade du colon, un lipome, un nævus) et un dans le groupe ENBREL (un papillome cutané).

Résultats en termes d'immunogénicité :

Dans l'étude pharmacocinétique, trois sujets traités par ERELZI puis ENBREL ont développé des anticorps anti-étanercept. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

Dans l'étude d'équivalence d'efficacité, des anticorps anti-étanercept ont été retrouvés chez 5 patients (1,9%) traités par ENBREL et un patient (0,4%) traité par ERELZI puis ENBREL. Des anticorps neutralisants n'ont pas été détectés. Les anticorps anti-étanercept apparaissaient de façon précoce (entre la semaine 2 et la semaine 8, avec un pic à la semaine 4) et disparaissaient après 12 semaines. Des discussions à l'EMA ont porté sur la fiabilité des méthodes utilisées pour détecter ces anticorps. Aucune corrélation entre le développement d'anticorps anti-étanercept et

l'efficacité n'a toutefois été démontrée. L'EMA a considéré que les profils immunogènes d'ERELZI et d'ENBREL étaient similaires.

A noter que des registres de suivi des patients traités par ERELZI sont prévus dans le cadre du PGR (cf. rubrique 7.5).

08.4 Résumé & discussion

Dans une étude de phase I, l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'étanercept (ERELZI) par rapport à la biothérapie étanercept de référence (ENBREL) a été démontrée chez 54 volontaires sains.

Dans une deuxième étude de phase I, la bioéquivalence pharmacocinétique de la présentation en stylo à celle en seringue pré-remplie dosées à 50 mg a été démontrée chez 51 volontaires sains.

Dans une troisième étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 531 patients (population randomisée) atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, la différence observée entre ERELZI et ENBREL en termes de taux de répondeurs PASI 75 à S 12 a été incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [-18 ;+18], que ce soit dans l'analyse en PP [-2,3% (-9,85% ; 5,3%)] ou dans l'analyse en ITT [1,2% (-8,77% ; 6,45%)]. Bien que le choix de la marge d'équivalence puisse être discuté, l'équivalence entre ERELZI et ENBREL a été démontrée dans cette étude. Les résultats sur les critères secondaires de jugement ont confirmé que l'efficacité d'ERELZI est comparable à celle d'ENBREL. De plus, les données issues de la phase de retraitement (de la semaine 12 jusqu'à la semaine 30) et de la phase de suivi (de la semaine 30 à la semaine 52) ont suggéré un maintien de l'efficacité lors de l'alternance des traitements par ENBREL et ERELZI

Le choix du psoriasis en tant qu'indication a été considéré comme acceptable par le CHMP car suffisamment sensible pour détecter une éventuelle différence d'efficacité entre ERELZI et ENBREL.

Globalement, les effets indésirables rapportés avec ERELZI et ENBREL ont été conformes en nature à ceux attendus selon le RCP d'ENBREL. Des études sur la base de registres de suivi sont prévues dans le cadre du plan de gestion des risques.

De plus, selon le plan de développement fourni par le laboratoire, une étude d'équivalence clinique est en cours dans la PR et deux études observationnelles seront conduites dans les indications rhumatologiques cf 7.5.

08.5 Programme d'études

- Une étude de phase III (EQUIRA) comparant ERELZI à ENBREL chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (étude en cours, à l'initiative du laboratoire), ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'ERELZI à celle d'ENBREL chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modéré à sévère à 48 semaines. Les résultats à 24 semaines seront disponibles en novembre 2017 et les résultats finaux à 48 semaines en juin 2018.

- Une étude post-commercialisation en France, observationnelle, prospective, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique, ayant pour objectif primaire d'évaluer l'efficacité d'ERELZI chez les patients ayant eu une réponse stable (>6mois) à ENBREL (mise en place prévue en 2018, résultats finaux attendus en novembre 2021).

- Une étude post-commercialisation internationale, de cohorte, observationnelle, prospective chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique, ayant comme objectif d'évaluer la sécurité et efficacité en vie réelle d'ERELZI chez les profils de patients suivants, avec un suivi de 4 ans (mise en place prévue en 2017 hors France et en 2018 en France, résultats intérimaires attendus en juin 2019 et résultats finaux en juin 2021):

- patients naïfs de traitement biologique, éligibles à une initiation de traitement par des produits biologiques et auxquels ERELZI a été indiqué,
- patients non contrôlés par un agent anti-TNF (sauf ENBREL), admissibles au passage à ERELZI,
- patients en traitement stable avec ENBREL, éligibles pour passer à ERELZI,
- patients naïfs de DMARD, éligibles au traitement de 1^{ère} ligne avec ERELZI.

- Quatre études basées sur des registres patients (RABBIT, ARTIS, BSRBR et BADBIR) afin d'évaluer la tolérance à long-terme et l'efficacité des anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (RABBIT, ARTIS et BSRBR) et d'évaluer la tolérance des biothérapies dans le traitement du psoriasis de l'adulte (BADBIR). La date de soumission des résultats n'est pas déterminée à ce jour pour ces quatre études.

08.6 Place dans la stratégie thérapeutique

ERELZI en tant que médicament biosimilaire, a la même place qu'ENBREL dans la stratégie thérapeutique dans chacune de ses indications chez l'adulte et chez l'enfant à l'exception du fait qu'ERELZI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents pesant moins de 62,5 kg.

► Polyarthrite rhumatoïde

- Traitement de 2^{ème} intention, en association au MTX en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le MTX.
- ERELZI peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

ERELZI, comme les autres biothérapies, n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD).

► Rhumatisme psoriasique

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

► Spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et forme non radiographique)

Traitement de 2^{ème} intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

► Psoriasis en plaques de l'adulte

ERELZI est un traitement de recours chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques sévère chronique, défini par :

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

► Psoriasis en plaques de l'enfant

Chez l'enfant à partir de 6 ans ayant un psoriasis en plaques sévère chronique, ERELZI est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

► Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de 2^{ème} intention de l'oligoarthrite extensive, de l'arthrite psoriasique et de l'arthrite associée aux enthésopathies, après échec du traitement conventionnel comportant les AINS, les infiltrations de corticoïdes et les traitements de fond classiques (méthotrexate ou sulfasalazine).

ERELZI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents pesant moins de 62,5 kg.

La Commission rappelle qu'afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'étanercept¹² sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹² Cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

Le service médical rendu par ERELZI est identique à celui d'ENBREL dans ses indications chez l'adulte et chez l'enfant et l'adolescent ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg.

09.1 Service médical rendu

9.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

► La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► L'efficacité et la tolérance d'ERELZI n'ont pas été évaluées dans cette indication. Cependant, une AMM a été accordée à ERELZI en tant que biosimilaire d'ENBREL dans cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans le psoriasis en plaques de l'adulte et sur la base de données précliniques et analytiques.

Sur la base de ces données, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'ERELZI en tant que biosimilaire est du même ordre que celui d'ENBREL, à savoir important en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate et insuffisant chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate.

► Intérêt de santé publique

En tant que biosimilaire d'ENBREL, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ERELZI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place d'ERELZI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle d'ENBREL dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERELZI est **important** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate et **insuffisant** chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate.

9.1.2 Psoriasis en plaques de l'adulte

► 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.

► Dans une étude, l'équivalence d'ERELZI à ENBREL en termes de taux de répondeurs PASI 75 a été démontrée. Il n'a pas été mis en lumière avec ERELZI d'effets indésirables non répertoriés dans le RCP d'ENBREL. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'ERELZI est du même ordre que celui d'ENBREL à savoir important.

► Intérêt de santé publique

En tant que biosimilaire d'ENBREL, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ERELZI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place d'ERELZI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle d'ENBREL dans ces indications.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERELZI est **important** chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Il est **insuffisant** pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

9.1.3 Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique

► Le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale sont des maladies chroniques, qui dans certaines de leurs formes, peuvent être graves et invalidantes.

► L'efficacité et la tolérance d'ERELZI n'ont pas été évaluées dans ces indications. Cependant, une AMM a été accordée à ERELZI en tant que biosimilaire d'ENBREL dans ces indications par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans le psoriasis en plaques de l'adulte et sur la base de données précliniques et analytiques.

Sur la base de ces données, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'ERELZI en tant que biosimilaire est du même ordre que celui d'ENBREL à savoir important.

► Intérêt de santé publique

En tant que biosimilaire d'ENBREL, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ERELZI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place d'ERELZI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle d'ENBREL dans ces indications.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERELZI est **important** dans le traitement du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondylarthrite axiale non radiographique.

9.1.4 Psoriasis en plaques de l'enfant

► 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 des enfants et adolescents qui en sont atteints.

► L'efficacité et la tolérance d'ERELZI n'ont pas été évaluées dans cette indication. Cependant, une AMM a été accordée à ERELZI en tant que biosimilaire d'ENBREL dans cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans le psoriasis en plaques de l'adulte et sur la base de données précliniques et analytiques.

Sur la base de ces données, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'ERELZI en tant que biosimilaire est du même ordre que celui d'ENBREL à savoir moyen **chez les enfants et les adolescents ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg.**

► Intérêt de santé publique

En tant que biosimilaire d'ENBREL, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ERELZI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique suspensif.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place d'ERELZI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle d'ENBREL dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERELZI est **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 ERELZI chez les enfants et les adolescents ayant un poids inférieur à 62,5 kg.

9.1.5 Arthrite juvénile idiopathique

► La polyarthrite, l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies comme toutes les AJI n'ont pas de cause reconnue. Elles peuvent être avoir des répercussions importantes sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients.

► ERELZI entre dans le cadre d'un traitement de fond.

► L'efficacité et la tolérance d'ERELZI n'ont pas été évaluées dans ces indications. Cependant, une AMM a été accordée à ERELZI en tant que biosimilaire d'ENBREL dans ces indications par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans le psoriasis en plaques de l'adulte et sur la base de données précliniques et analytiques.

Sur la base de ces données, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables d'ERELZI en tant que biosimilaire est du même ordre que celui d'ENBREL à savoir :

- important dans la polyarthrite de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, et
- modéré dans l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate et l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

► Intérêt de santé publique

En tant que biosimilaire d'ENBREL, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ERELZI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place d'ERELZI dans la stratégie thérapeutique est identique à celle d'ENBREL dans ces indications.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERELZI est :

- **important** dans la polyarthrite de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, et
- **modéré** dans l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans **si le poids est égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate et l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans **si le poids est égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Il n'y a pas lieu d'utiliser ERELZI chez les enfants et les adolescents ayant un poids inférieur à 62,5 kg.

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 les indications suivantes :
 - rhumatisme psoriasique
 - spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et forme non radiographique)
- ▶ 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 un **périmètre de remboursement restreint** dans 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 MTX (sauf contre-indication) » et
- ▶ un **avis défavorable** 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 le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- ▶ 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 un **périmètre de remboursement restreint** dans le : « traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
 - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. »
- ▶ et un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.
- ▶ 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 un **périmètre de remboursement restreint** aux enfants et adolescents ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg dans les indications suivantes :
 - arthrite juvénile idiopathique
 - psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

Il n'y a pas lieu d'utiliser ERELZI chez les enfants et les adolescents ayant un poids inférieur à 62,5 kg.

Taux de remboursement proposé : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).

09.3 Population cible

Dans chacune des indications, la population cible d'ERELZI est identique à celle estimée pour ENBREL par la Commission. Une actualisation selon les données démographiques disponibles à la date de rédaction a été effectuée.

9.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

Selon son indication remboursable, la population cible d'ERELZI est représentée par les patients adultes atteints de PR active qui n'ont pas suffisamment répondu au MTX.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Sarau¹³), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAMTS sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France.

Selon cette source, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2015 de 226 640¹⁴. Au cours des trois dernières années (2013, 2014 et 2015), une augmentation respective de 3,4%, 4,4% et 4,6% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme d'environ 5% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR serait d'environ 237 972 en 2016 et 249 871 en 2017.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 284 000 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2017.

D'après avis d'experts et selon une étude¹⁵ réalisée sur les données de l'EGB de 2009 et 2010, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert) soit au maximum 30 700 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par ERELZI est au maximum de **30 700 patients**.

¹³ Guillemin F, Sarau A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 :1427-1430.

¹⁴ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence. Disponible en ligne: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>.

¹⁵ B. Fautrel et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. Rev Rhum 2017 ;84 : 42-6.

9.3.2 Rhumatisme psoriasique

La population cible d'ERELZI est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements de fond non biologiques.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)¹⁶ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95 [0,08-0,35]. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2017 (51 358 820) la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 97 580 personnes adultes (estimation comprise entre 41 080 et 179 750 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du MTX.
- 15 à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au MTX.

Sur ces bases, **7 300 à 11 700 patients** atteints de rhumatisme psoriasique de forme sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate au traitement de fond et seraient susceptibles d'être traités par ERELZI.

9.3.3 Spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique

La population cible d'ERELZI est représentée par les patients adultes atteints de spondylarthrite axiale (axSpA) active sévère, c'est-à-dire soit une spondylarthrite ankylosante (SA) active sévère en échec des AINS, soit une spondylarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) sévère avec des signes objectifs d'inflammation et en échec des AINS.

Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la SA compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la axSpA.

Une approche de la population cible d'ERELZI dans cette pathologie peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001¹⁷. En effet, cette étude a estimé la prévalence des spondylarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,4%. En appliquant cette prévalence à la population française âgée de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2017 estimée à 51 358 820 selon les derniers chiffres de l'INSEE, environ 205 400 seraient atteintes de spondylarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques (RhPso) a été estimée à 0,19%. En considérant la population française âgée de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2017, 97 500 personnes environ auraient un RhPso. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondylarthrites périphériques sont des RhPso et en déduisant cette population de la population totale des spondylarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de axSpA (SA et axSpA sans signes radiologiques) à 107 900 patients.

Il a été estimé que parmi les ax-SpA, environ 60% seraient des nr-axSpA et 40 % des SA selon les données de l'étude Rudwaleit et al. 2009¹⁸. Aussi, le nombre de patients atteints de nr-axSpA et de SA seraient respectivement de 64 700 et de 43 200.

¹⁶ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

¹⁷ Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

¹⁸ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 777-83

Quel que soit la forme de spondylarthrite, les experts estiment qu'environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels, soit environ :

- 9 700 patients atteints d'axSpA sans signes radiologiques
- 6 500 patients atteints de SA.

Enfin, en considérant que 88% des patients avec une nr-axSpA sévère et active malgré un traitement par AINS avaient des signes objectifs d'inflammation (IRM et/ou CRP élevée), la population de patients atteints de ax-SpA sans signe radiologique sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à **8 500 patients**.

9.3.4 Psoriasis en plaques

Patients adultes

La population cible d'ERELZI est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui sont en échec aux autres traitements systémiques.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3%) issue de la littérature.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ERELZI peut être estimé à **moins de 10 000 par an**.

Par ailleurs, différentes sources de données de marché (étude IMS, données Icomed, données PMSI 2012), permettent d'évaluer que le nombre de patients atteints de psoriasis en plaques sous biothérapie en 2014 seraient de 12 000 patients.

Enfants

La population cible d'ERELZI est représentée par les enfants à partir de 6 ans atteints de psoriasis en plaques sévère en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Une étude épidémiologique anglaise¹⁹ réalisée sur une population d'environ 7,5 millions de personnes permet d'estimer la prévalence du psoriasis à 0,55% chez les 0-9 ans et à 1,5% chez les 10-19 ans.

Dans une étude allemande²⁰ réalisée à partir d'une base de données de l'assurance maladie comportant 1,3 million de patients, la prévalence du psoriasis a été estimée à 0,71% chez les moins de 18 ans, cette prévalence allant en croissant avec l'âge de 0,12% à 1 an à 1,2% à 18 ans.

Une étude épidémiologique espagnole²¹ réalisée sur un échantillon de 12 938 personnes représentatives de la population générale a estimé la prévalence du psoriasis à 0,4% chez les 0-10 ans et à 0,8 chez les 11-20 ans.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans est de l'ordre de 1% soit une population de 101 000 enfants et adolescents parmi la population française (10 097 040 enfants et adolescents sont âgés de 6 à 17 ans selon les données INSEE au 1^{er} janvier 2017). Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70% des cas de psoriasis soit 55 500 à 71 000 enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques^{22,23,24,25}.

¹⁹ Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. Arch Dermatol 2005 ; 41: 1537-41

²⁰ Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol 2010; 162: 633-6

²¹ Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma project: phase I). European Academy of Dermatology and Venerology 2001 ; 15 : 20-3

²² Seyhan M, Coskun BK, Saglam H et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International 2006 ; 48 : 526-30

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère chez l'enfant, cependant, il peut être admis, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5% (20% de formes modérées et sévères selon des données de la littérature²⁶⁻²⁷ et 2,3% des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 2800 à 3500 enfants et adolescents.

De même, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients atteints de psoriasis en échec aux autres thérapies, y compris les traitements systémiques et la photothérapie, toutefois, selon l'avis de l'expert et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, cette population ne devrait pas dépasser 500 patients dans la population des 6-17 ans.

Il convient toutefois de retrancher de la population cible d'ERELZI, les patients pesant moins de 62,5 kg. En effet, ces patients ne peuvent pas bénéficier d'un traitement par ERELZI qui n'est disponible qu'en stylo et seringue à doses fixes qui ne permettent pas de réaliser l'ajustement posologique en fonction du poids préconisé par le RCP pour ces patients. Cependant, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer le nombre de patients concernés et par conséquent d'affiner l'estimation de la population cible d'ERELZI.

9.3.5 Arthrite juvénile idiopathique

La population cible d'ERELZI est représentée par les enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'oligoarthrite extensive et de polyarthrite et ceux âgés de 12 à 17 ans atteints d'arthrite associée aux enthésopathies ou d'arthrite psoriasique.

Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1^{er} janvier 2017, 13 315 177 enfants âgés de 2 à 17 ans et 5 030 797 âgés de 12 à 17 ans ;

- la prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants soit entre 2660 et 3990 patients âgés de 2 à 17 ans (4000 patients au maximum) et entre 1010 et 1510 patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'AJI (toutes formes confondues).

La répartition selon la forme d'AJI est estimée comme suit :

- la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde représenterait 11 à 28% tandis que la forme avec facteur rhumatoïde représenterait 2 à 7% selon les données du PNDS AJI²⁹ soit un maximum de 1400 patients âgés de 2 ans et plus ;
- pour la forme oligoarticulaire à 50% selon ORPHANET²⁸ et environ 27-56% selon les données du PNDS AJI²⁹. En retenant le chiffre de 50%, environ 2000 patients âgés de 2 ans et plus seraient atteints d'oligoarthrite en France. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou extensive) n'est toutefois pas connue ;
- la forme à enthésopathies représenterait 10 à 20% des cas d'AJI selon les sources épidémiologiques disponibles^{30,31,32,33} soit au maximum 300 patients âgés de 12 ans et plus;

²³ Kumar B, Jain R, Sandhu K et al. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *International Journal of Dermatology* 2004 ; 43 : 654-58

²⁴ Fan X, Xiao FL, Yang S. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. *JEAVD* 2007 ; 21 : 762-65

²⁵ Boudaya S, Turki H, Marrakchi S et al. Le psoriasis de l'enfant: étude épidémiologique de 196 observations. *Nouvel. Dermatol.* 2004 ; 23: 13-6

²⁶ Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 49(2) : S57-61

²⁷ Krueger G, Koo J, Lebwohl M. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-4

²⁸ Job Deslandre C. Oligoarthrite juvénile. Orphanet 2007

²⁹ HAS. Arthrite juvénile idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins. juillet 2009.

³⁰ 17,9% selon une étude épidémiologique alsacienne. Danner et al. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377-81.

³¹ 16,6% selon une étude réalisée en Poitou-Charentes. E. Solau-Gervais E1, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, Debiais F, Hankard R. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France 2009. *Joint Bone Spine* 2010;77:47-9.

³² 3 – 11% [(1.2% to 27.9%)] selon l'EPAR HUMIRA AJI associée aux enthésopathies

³³ 7% mais selon l'ancienne classification de Durban, Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol.* 2001;28:1083-90.

- la forme associée à un psoriasis représenterait moins de 10% des AJI selon ORPHANET³⁴ et entre 2-11% des cas d’AJI selon les données du PNDS. En retenant une proportion maximale de 10%, on peut estimer que soit au maximum 150 patients âgés de plus de 12 ans.
- parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (avis d’expert).

Sur ces bases, la population cible d’ERELZI serait au maximum de 126 patients dans la polyarthrite, de 180 patients dans l’oligoarthrite (formes persistante et extensive confondues), de 27 patients dans la forme à enthésopathies et de 13 patients dans l’arthrite psoriasique. Bien que la population cible d’ERELZI soit limitée aux enfants et adolescents pesant plus de 62,5 kg en raison des présentations disponibles qui ne permettent pas l’ajustement posologique, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d’estimer le nombre de patients correspondant.

En conclusion, la population cible de ERELZI est estimée au maximum à :

- **30 000** patients atteints de polyarthrite rhumatoïde,
- **12 000** patients atteints de rhumatisme psoriasique,
- **8 500** patients atteints de spondylarthrite axiale,
- **10 000** patients adultes atteints de psoriasis en plaques,
- **500** patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques,
- **350** patients pédiatriques atteints d’arthrite juvénile idiopathique.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Chez l’adulte, ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l’indication, la posologie et la durée de traitement.

Chez l’enfant pesant plus de 62,5 kg, ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l’indication, la posologie et la durée de traitement.

Chez les enfants pesant moins de 62,5 kg, les présentations proposées pour ERELZI ne sont pas adaptées. Pour ces patients, les présentations d’étanercept en poudre et solvant dosées à 10 mg ou 25 mg doivent être utilisées.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande de donner à cette spécialité le statut de médicament d’exception.

³⁴ Job Deslandre C. l’Arthrite psoriasique juvénile. Orphanet 2007