

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

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

ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable
(Boîte de 4 flacons)

Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

étanercept

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Date de l'AMM européenne : 3 février 2000 – Rectificatifs : 5 décembre 2002 (EIT dans le rhumatisme psoriasique) et 16 janvier 2004 (EIT dans la spondylarthrite ankylosante), 24 septembre 2004 (EIT dans le psoriasis)

Motifs de la demande:

- **inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (EIT) « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie».**
- Modification du libellé d'indication et du schéma posologique. Cette demande sera détaillée dans un autre avis.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étanercept

1.2. Originalité

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF- α .

Le mécanisme d'action dans le psoriasis, lié à une inhibition du TNF- α , reste à préciser car la physiopathologie reste incomplètement connue.

1.3. Indications

Indications antérieures à la demande :

- Enbrel peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).
- Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été démontré qu'Enbrel, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.
- Traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.
- Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.
- Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

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

1.4. Posologie

Le traitement par ENBREL doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante ou du psoriasis.

Chaque flacon d'ENBREL 25 mg doit être reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation puis administré en injection sous-cutanée.

Adultes (18-64 ans)

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administré deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine (équivalente à deux injections de 25 mg administrées de façon rapprochée) ont été démontrées.

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est 25 mg d'ENBREL administré deux fois par semaine. L'administration de doses autres que 25 mg deux fois par semaine n'a pas été étudiée.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée d'ENBREL est de 25 mg administrés deux fois par semaine. Toutefois une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivies, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine. Le traitement par ENBREL doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Le traitement par ENBREL doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par ENBREL est indiquée, le schéma de durée de traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrés deux fois par semaine.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (≥ 4 à < 18 ans)

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

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

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

2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

RAPTIVA (efalizumab) a obtenu une AMM le 20 septembre 2004 dans la même indication qu'ENBREL.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitrétine), NOVATREX (méthotrexate), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine).

2.4. Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)
Photothérapie UVB.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte des études dans les trois indications suivantes :

- dans la polyarthrite rhumatoïde : deux nouvelles études ont été présentées.
- dans le rhumatisme psoriasique : pas de nouvelles données depuis octobre 2003. Deux études chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ont été de nouveau présentées. Ces études avaient déjà été examinées par la Commission de la Transparence et sont résumées dans l'avis d'ENBREL du 29 octobre 2003 (extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique). Elles ne seront pas détaillées dans ce document.
- dans le psoriasis (nouvelle indication) : trois études versus placebo ont été présentées.

3.1. Efficacité dans le psoriasis

Trois études versus placebo ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'étanercept versus placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques.

Dans les 3 études présentées ci-dessous, le score moyen PASI à l'inclusion était compris entre 17,8 et 19,5.

Un traitement systémique antérieur avait été reçu, selon les études, par 76 à 100 % des patients inclus.

Etude 20021632

L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'étanercept (25 mg sous cutané deux fois par semaine) à celles du placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de gravité modérée à sévère, actif, mais cliniquement stable, atteignant au moins 10 % de la surface corporelle et avec un score PASI d'au moins 10 à l'inclusion.

Cette étude de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, a inclus, pendant 24 semaines, 112 patients qui devaient avoir reçu antérieurement au moins un traitement systémique contre le psoriasis.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec une réponse PASI¹ 75 à 12 semaines

La réponse PASI-75 correspond à une diminution d'au moins 75% du score PASI entre 2 examens successifs².

Critères secondaires :

- pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 à 24 semaines,
- Evaluation globale du psoriasis par le dermatologue (DSGAP)³ de 0 (absence de lésion clinique) à 5 (existence d'érythème, d'infiltration et de squames à un degré sévère)
- Indice dermatologique de qualité de vie (DLQI) (Dermatology Life Quality Index)⁴.

Résultats en ITT :

Pourcentages de patients ayant reçu une thérapie antérieure :

Stéroïdes topiques : 88 %
UVB : 47 %
PUVA : 39 %
Ciclosporine : 12 %
MTX : 38%

Proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 et 24 semaines :

	Placebo (N = 55)	Etanercept (N = 57)
Score moyen PASI à l'inclusion	19,5	17,8
Réponse PASI 75 à 12 semaines	2 %	30 %
Réponse PASI 75 à 24 semaines	5 %	56 %

La proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines de traitement a été plus élevée sous étanercept que sous placebo.

1 Le "Psoriasis Area Severity Index" est un score variant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte maximale) calculé à partir d'un algorithme qui intègre l'étendue de l'atteinte (de 0 à 100%) et sa sévérité (3 paramètres évalués : infiltration de la lésion, érythème, desquamation et cotés de 0 à 4 selon leur intensité) sur le corps divisé en 4 zones (tête, membres inférieurs, membres supérieurs, tronc).

Il n'existe pas de « bornes » consensuellement admises permettant de définir la sévérité de l'atteinte ; les scores PASI 75 ou PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75% ou d'au moins 90% entre 2 évaluations.

2 Critère figurant dans les recommandations pour la réalisation d'essai cliniques dans le psoriasis. Le PASI 90 ou PASI 75 sont utilisés pour définir les patients répondeurs au traitement.

3 DSGAP : Dermatologist Static Global Assessment of Psoriasis.

4 Echelle variant de 0 (meilleure) à 30 (pire).

Proportion de patients sans lésions (score 0) ou avec des lésions pratiquement disparues (score 1) à 12 et 24 semaines selon le critère DSGAP :

	Placebo (N = 55)	Etanercept (N = 57)
Semaine 12	2 %	46%
Semaine 24	5%	53%

Dès la semaine 12, 46 % des patients sous étanercept présentaient un score 0 ou 1 (disparition complète ou quasi-complète) des lésions.

Pourcentage d'amélioration du DLQI (moyenne) par rapport à la valeur de base à 12 et 24 semaines :

	Placebo (N = 55)	Etanercept (N = 57)
Valeur à l'inclusion	13,8 ± 8,0	10,1 ± 5,4
Semaine 12	10,0 ± 7,5	61,2 ± 5,5
Semaine 24	7,2 ± 8,0	64,3 ± 5,0

L'amélioration de la qualité de vie a été significativement supérieure dans les groupes étanercept à celle observée dans le groupe placebo à 12 semaines.

Etude 20021639

L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'étanercept 25 mg SC une fois par semaine, étanercept 25 mg deux fois par semaine, étanercept 50 mg deux fois par semaine à celles du placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, actif, mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle et avec un score PASI d'au moins 10 à l'inclusion.

Cette étude était composée de deux phases.

La première phase de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, a inclus 652 patients pendant 24 semaines. A 12 semaines, les patients sous placebo ont reçu de l'étanercept 25 mg deux fois par semaine.

La seconde phase consistait :

- pour les patients non répondeurs (réponse PASI < 50) en une période de traitement en ouvert (25 mgx2/semaine)
- pour les patients répondeurs (réponse PASI ≥ 50) en une période d'arrêt de traitement avec reprise en cas de rechute (traitement en double insu pendant 24 semaines) suivie par une période de durée variable de traitement (25 mgx2/sem) en ouvert jusqu'à 72 semaines. Les patients répondeurs étaient définis par une amélioration d'au moins 50 % du score PASI par rapport à l'inclusion.

A 36 semaines : soit arrêt du traitement pour les non répondeurs, soit poursuite en ouvert du traitement d'étanercept 25 mg deux fois par semaine pour les répondeurs.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines

Critères secondaires :

- pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 à 24 semaines,
- Evaluation globale du psoriasis par le dermatologue (DSGAP) de 0 (absence de lésion clinique) à 5 (existence d'érythème, d'infiltration et de squames à un degré sévère)
- Indice dermatologique de qualité de vie (DLQI)

Résultats des 24 premières semaines (1^{ère} phase) :

76% des patients avaient déjà reçu un traitement systémique du psoriasis ou une photothérapie.

Pourcentages de patients ayant reçu une thérapie antérieure :

Stéroïdes topiques : 88 %
UVB : 34 %
PUVA : 23%
Ciclosporine : 13 %
MTX : 35%

Proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 et 24 semaines

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem 12 semaines (N = 166)	Etanercept 25 mgx1/sem (N = 160)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 162)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 164)
Score moyen PASI à l'inclusion	18,3	18,2	18,5	18,5
Réponse PASI 75 à 12 semaines	4%	14 %	34 %	49 %
Réponse PASI 75 à 24 semaines	33%	25 %	44 %	59 %

A 12 semaines, la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été plus élevée sous étanercept 25 mgx2 par semaine et 50 mg mgx2 par semaine que sous placebo.

Dès la 8^{ème} semaine, la proportion de répondeurs a été plus importante sous étanercept 25 mgx2 par semaine et dès la 4^{ème} semaine, dans le groupe 50 mgx2 par semaine, que sous placebo.

Il a été observé une relation effet/dose.

Le taux de répondeurs au score PASI 90 a été plus important sous étanercept 25 mgx2/sem et sous 50 mgx2/sem que sous placebo.

L'amélioration de la qualité de vie a été plus importante sous étanercept que sous placebo.

Proportion de patients sans lésions (score 0) ou avec des lésions pratiquement disparues (score 1) à 12 et 24 semaines selon le critère DSGAP :

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem 12 semaines (N = 166)	Etanercept 25 mgx1/sem (N = 160)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 162)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 164)
Semaine 12	5%	23%	34%	49%
Semaine 24	37%	26%	39%	55%

Dès la semaine 12, 23 % à 49 % des patients sous étanercept présentaient un score 0 ou 1 (disparition complète ou quasi-complète) des lésions.

Pourcentage d'amélioration du DLQI (moyenne) par rapport à la valeur de base à 12 et 24 semaines :

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem 12 semaines (N = 166)	Etanercept 25 mgx1/sem (N = 160)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 162)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 164)
Valeur à l'inclusion	12,8 ± 7,3	12,2 ± 6,6	12,7 ± 7,0	11,3 ± 6,4
Semaine 12	10,9 ± 4,8	47,2 ± 2,9	50,8 ± 3,8	61,0 ± 4,3
Semaine 24	53,2 ± 3,5	54,0 ± 3,0	59,4 ± 3,6	73,8 ± 2,8

L'amélioration de la qualité de vie a été significativement supérieure dans les groupes étanercept à celle observée dans le groupe placebo à 12 semaines.

Résultats de la 2^{ème} phase (extension) :

Parmi les 573 patients ayant terminé la 1^{ère} phase, 569 sont entrés dans la 2^{ème} phase. Parmi ceux ci :

- 409 ont été évalués comme répondeurs
- 160 patients ont été évalués comme non répondeurs

Chez les 409 patients répondeurs, le délai médian de rechute a été d'environ 12 semaines dans les 4 groupes de traitement.

Il a été observé une aggravation du score PASI de 125% de la valeur initiale chez un patient, dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Critère de jugement principal : différence entre les scores PASI après 12 semaines de re-traitement et après 12 semaines de traitement actif initial.

Parmi les 409 patients répondeurs, 347 ont eu une rechute et 297 sont entrés dans la phase en double aveugle pendant 12 semaines.

Parmi les 160 patients non répondeurs, 157 sont entrés dans la phase en ouvert pendant 48 semaines.

Différence entre les scores PASI 75 après 12 semaines de re-traitement et après 12 semaines de traitement actif initial

	Score PASI
Valeur à l'inclusion	19,1 (0,5)
Semaine 12 du traitement initial en double insu	5,8 (0,3)
Semaine 12 de re-traitement	6,4 (0,3)
Différence	-0,5 (0,3)

Pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 après 12 et 24 semaines de re-traitement

	Etanercept 25 mgx1/sem	Etanercept 25 mgx2/sem	Etanercept 50 mgx2/sem
Après 12 semaines de re-traitement	N=63 19%	N=73 40%	N=87 45%
Après 24 semaines de re-traitement	N=43 19%	N=41 49%	N=50 58%

Les résultats ne diffèrent pas de ceux observés après 24 semaines de traitement en double aveugle.

Etude 20021642

L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'éтанercept 25 mg deux fois par semaine, éтанercept 50 mg deux fois par semaine à celles du placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, actif, mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle et avec un PASI d'au moins 10 à l'inclusion.

Cette étude de phase III, randomisée, multicentrique a inclus 583 patients et se composait de 2 parties :

- une période en double aveugle pendant laquelle les patients recevaient soit éтанercept 25 mg x2/sem, soit éтанercept 50 mg x2/sem soit le placebo, pendant 12 semaines
- une période en ouvert de la 13^{ème} à la 48^{ème} semaine, pendant laquelle, tous les patients ont reçu éтанercept 25 mg x2/sem.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines.

Critères secondaires :

- pourcentage de patients avec une réponse PASI 75 à 24 semaines,
- Evaluation globale du psoriasis par le dermatologue (DSGAP) de 0 (absence de lésion clinique) à 5 (existence d'érythème, d'infiltration et de squames à un degré sévère)
- Indice dermatologique de qualité de vie (DLQI)

Résultats :

89 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique du psoriasis.

Pourcentages de patients ayant reçu une thérapie antérieure :

Stéroïdes topiques	: 91%
UVB	: 58%
PUVA	: 34 %
Ciclosporine	: 38 %
MTX	: 38%

Proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem (N = 193)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 196)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 194)
Score moyen PASI à l'inclusion	18,6	19,2	19,5
Réponse PASI 75 à 12 semaines	3%	34 %	49 %

A 12 semaines, la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été plus élevée sous étanercept que sous placebo.

Dès la 8^{ème} semaine, la proportion de répondeurs a été plus importante sous étanercept 25 mg et 50 mg que sous placebo.

Il a été observé une relation effet/dose : la proportion de répondeurs a été plus importante sous étanercept 50 mgx2/sem que sous étanercept 25 mgx2/sem.

Proportion de patients sans lésions (score 0) ou avec des lésions pratiquement disparues (score 1) à 12 et 24 semaines selon le critère DSGAP :

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem (N = 193)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 196)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 194)
Semaine 12	4%	39%	57%
Semaine 24	34%	49%	49%

Dès la semaine 12, 39 % à 57% des patients sous étanercept ont présenté un score 0 ou 1 (disparition complète ou quasi-complète) des lésions.

Pourcentage d'amélioration du DLQI (moyenne) par rapport à la valeur de base à 12 et 24 semaines :

	Placebo 12 semaines puis étanercept 25 mgx2/sem (N = 193)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 196)	Etanercept 50 mgx2/sem (N = 194)
Valeur à l'inclusion	12,2 ± 6,8	11,5 ± 7,2	11,4 ± 6,5
Semaine 12	6,2 ± 4,2	65,4 ± 2,7	70,2 ± 2,3
Semaine 24	58,8 ± 3,1	68,5 ± 3,7	66,6 ± 3,1

L'amélioration de la qualité de vie a été significativement supérieure dans les groupes étanercept à celle observée dans le groupe placebo à 12 semaines.

557 patients sont entrés dans la phase en ouvert.

Proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12, 24 et 36 semaines :

	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 177)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 190)	Etanercept 25 mgx2/sem (N = 190)
Rappel : Réponse PASI 75 à 12 semaines	3% (N=193)	34 % (N=196)	49 % (N=194)
Réponse PASI 75 à 24 semaines	31%	46 %	55 %
Réponse PASI 75 à 36 semaines	45%	45 %	49 %

Le pourcentage de patients initialement sous placebo puis traités pendant 12 semaines par étanercept 25 mgx2/sem et atteignant un score PASI 75 a été de 31%. Ce pourcentage est comparable aux 34 % obtenus sous étanercept 25 mgx2/sem les 12 premières semaines.

Le pourcentage de patients, initialement sous étanercept, ayant atteint un score PASI 75 s'est maintenu à 24 et 36 semaines.

Rôle des traitements antérieurs

Sont également présentées des données complémentaires sur le nombre de patients (%) ayant atteint une réponse PASI 75 à 12 semaines selon qu'ils avaient reçu ou non un traitement antérieur (analyse en sous-groupes), données portant sur l'ensemble des 3 études « psoriasis » :

	placebo	Etanercept 25 mgx1/sem	Etanercept 25 mgx2/sem	Etanercept 50 mgx2/sem
Patients avec traitement antérieur	9/277 (3,3%)	12/100 (12,0%)	85/274 (31,0%)	111/230 (48,3%)
Patients sans traitement antérieur	4/137 (2,9%)	11/60 (18,3%)	54/141 (38,3%)	66/128 (51,6%)

Les patients qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur ont mieux répondu (score PASI 75) que ceux qui avaient reçu un traitement antérieur.

Données complémentaires de l'étude 20021642

Une analyse en sous-groupes a été réalisée sur le nombre de patients (%) ayant atteint un score PASI 75 selon que le traitement antérieur avait été efficace ou non.

	placebo	Etanercept 25 mgx2/sem	Etanercept 50 mgx2/sem
Echec du traitement antérieur	3/112 (2,7%)	41/112 (36,6%)	58/113 (51,3%)
Pas d'échec du traitement antérieur	1/63 (1,6%)	18/64 (28,1%)	23/57 (40,4%)

Les patients en échec du traitement antérieur ont mieux répondu que les patients dont le traitement antérieur avait été efficace.

3.2. Effets indésirables dans le psoriasis

Tolérance à 12 semaines (issues des 3 études d'efficacité et de l'étude de tolérance) chez les patients modérés à sévères, n=1261 patients traités par étanercept.

Dans 2 études d'efficacité, un groupe de patients recevait de l'étanercept à une posologie double (50 mgx2/sem) par rapport à celle de la polyarthrite rhumatoïde (25 mgx2/sem).

Il a été observé moins de réactions au point d'injection sous placebo (6%) que sous étanercept 25 mg/semaine (11 %), sous étanercept 25 mgx2/sem (14%) et sous étanercept 50 mgx2/sem (16%).

L'incidence des événements indésirables graves (qui n'inclut pas les infections) a été comparable à 12 semaines, dans les groupes placebo et étanercept (1% groupe placebo et 1,2% groupes étanercept).

Tolérance à plus long terme :

Il y eu 23 cancers rapportés chez 21 patients traités par étanercept. 10 étaient des cancers extra-cutanés.

Seuls un lymphome et un cancer de la thyroïde ont été considérés par l'investigateur comme pouvant être reliés au traitement de l'étude.

Le nombre de cancers extra-cutanés (1 pour 100 patients-année) n'est pas significativement différent de celui attendu dans la population générale (0,5 pour 100 patients-année ; IC 95%=0,2-1,1). Le nombre de cancers cutanés a été comparable à celui attendu dans la population générale (1,3 pour 100 patients-année; IC95% = 0,7-2,1).

4 décès sont survenus au cours des études. Aucun n'a été relié au traitement.

Un cas de démyélinisation a été rapporté chez un patient sous étanercept 25 mg/sem.

L'incidence des infections graves a été comparable entre les groupes placebo et étanercept. Au total, 6 cas de cellulites, 3 cas de pneumonie, 2 cas d'abcès et un cas de furonculose, pharyngite, cholécystite, ostéomyélite et gastro-entérite ont été observés.

Aucun cas d'infection opportuniste ou de tuberculose n'a été rapporté.

L'incidence cumulée des anti-corps anti-étanercept au cours de la période en double-insu des 3 études a été de 1%.

Dans les études de phase III, l'apparition d'auto-anticorps n'a pas été plus importante chez les patients sous étanercept que chez ceux sous MTX.

Actualisation des données de tolérance post-marketing :

Sur la population exposée de février 2000 à février 2004, soit 329.000 patients-année, l'incidence des infections a été de 0,45 cas pour 1000 patients-année.

Depuis 1998, l'incidence calculée des atteintes démyélinisantes est de 0,34 cas pour 1000 patients-année.

Dans des études de cohorte chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été montré une augmentation du risque de lymphomes et de leucémies par rapport à la population générale.

Le taux de notifications spontanées des néoplasies a été de :

- 0,24 tumeur pour 100 patients-année d'août 2002 à février 2003
- 0,11 tumeur pour 100 patients-année de février 2003 à août 2003
- 0,14 tumeur pour 100 patients-année d'août 2003 à février 2004

Le taux de notifications des lymphomes a été de 0,03 cas pour 100 patients-année en juin 2002.

3.3. Conclusion dans le psoriasis

Toutes les études présentées ont été conduites chez des patients ayant un psoriasis en plaques, modéré à sévère, chronique, justifiant de et/ou ayant déjà reçu un traitement systémique selon l'investigateur. Le Psoriasis Area Severity Index (PASI) devait être supérieur à 10 à l'inclusion et plus de 10% de la surface corporelle du patient devait être atteinte.

Dans les études présentées, l'étanercept a été plus efficace que le placebo sur la proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 et 24 semaines :

- le bénéfice absolu de l'étanercept 25 mg deux fois par semaine, par rapport à celui du placebo, mesuré en termes de proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines, a varié de 28 % à 31 % selon les études.
- le bénéfice absolu de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine, par rapport à celui du placebo, mesuré en termes de proportion de patients avec une réponse PASI 75 à 12 semaines, a varié de 45 % à 46 % selon les études. Ce bénéfice s'est maintenu à 24 semaines.

Dès la semaine 12, 23% à 57 % des patients sous étanercept présentaient un score 0 ou 1 (disparition complète ou quasi-complète) des lésions.

L'amélioration de la qualité de vie a été significativement supérieure dans les groupes étanercept (47 à 70 %) à celle du groupe placebo (6 à 10 %) à 12 semaines.

D'après le RCP, les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par ENBREL, quelles que soient les indications, sont :

- des infections (10 %) y compris des septicémies et des infections graves (mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV). La plupart de ces événements graves sont apparus chez des malades présentant des pathologies sous-jacentes qui, en plus de leur polyarthrite rhumatoïde, pouvaient favoriser la survenue une infection. Une surveillance attentive doit être exercée chez les malades traités par ENBREL et développant une infection.

- des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopénie),
- la formation d'auto-anticorps auto-immuns,
- des atteintes neurologiques dans 0,01% à 0,1 % des cas (sclérose en plaques, névrite optique ou myélite transverse)
- des réactions au point d'injection (environ 1/3 des malades),
- une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive,
- des tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 la population des patients inclus dans les essais (PASI>10, BSA>10%, patients prétraités par un traitement systémique), le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de l'étanercept est moyen. Le gain thérapeutique d'ENBREL 50 mg/semaine à 12 semaines a varié de 45 à 46 % selon les études.

La Commission dispose de données à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde mais n'en dispose pas chez les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu plusieurs traitements systémiques.

ENBREL a un effet symptomatique suspensif et constitue un traitement de recours.

En termes de santé publique, le fardeau induit par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population concernée, dans la mesure où la population cible définie par la Commission ne concerne qu'un sous groupe de patients.

Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe en termes de santé publique un besoin thérapeutique non couvert.

Au vu des données disponibles, il est attendu à court terme, de la part d'ENBREL, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. Mais, à long terme, il n'y a pas d'impact attendu pour cette spécialité en raison :

- d'un doute sur la tolérance, en particulier carcinologique
- de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ENBREL.

La Commission considère que le service médical rendu par ENBREL est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 méthotrexate, 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 (de niveau III) en termes d'efficacité.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Il n'existe pas de consensus sur la définition de la gravité du psoriasis en plaques dont l'appréciation sera faite par le médecin. L'étendue des lésions et leur localisation constituent des facteurs objectifs pour évaluer la gravité de l'atteinte mais l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient constitue aussi un élément important, à prendre en compte dans l'appréciation de la gravité.

Les patients ayant une forme grave de psoriasis en plaques sont définis comme des patients en échec à au moins 2 précédents traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine et ayant une surface corporelle atteinte d'au moins 30% ou un retentissement psychosocial important.

Les traitements systémiques dans le traitement des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine.

La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative grave de cette technique en limitent l'accès et l'utilisation au long cours. Ciclosporine et méthotrexate ont une efficacité également importante (environ 60% de réponse) mais sont à l'origine d'effets indésirables rénaux ou hépatiques graves et comme pour la photothérapie ont une toxicité cumulative qui limite leur utilisation au long cours. Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Sur ces bases, la stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Au regard des limites de ces traitements, certains patients seront, à un moment ou à un autre de l'évolution de leur pathologie, en impasse thérapeutique.

Le traitement par ENBREL s'inscrit comme traitement de recours pour ces patients ; il doit être instauré chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Le traitement ne doit être poursuivi que chez les patients ayant eu une amélioration (évaluée par le médecin) après 12 semaines de traitement. Pour les patients non répondeurs à 12 semaines, le traitement doit être arrêté.

4.4. Population cible

La population cible d'ENBREL est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins 2 traitements systémiques notamment la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

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 issue de la littérature. Le résultat de cette estimation apparaît du même ordre de grandeur que les estimations obtenues dans les enquêtes réalisées par les laboratoires auprès des dermatologues, et que celle issue des données du PMSI.

Sur ces bases, la Commission estime à moins de 10 000 par an le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ENBREL.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

En fonction du SMR attribué, la Commission propose que la prise en charge d'ENBREL soit réservée aux patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

4.5.2 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception

Au regard de l'indication précise proposée au remboursement et de la population cible limitée, la Commission propose qu'ENBREL ait le statut de médicament d'exception.

4.5.5 Etudes post-inscription sollicitées

La Commission de Transparence souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle

- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :

- le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
- la stratégie thérapeutique
- la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutané, et les risques infectieux)
- l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

La Commission de Transparence souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL et RAPTIVA, selon une méthodologie et un protocole similaires.
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.