



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

*Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 2 mars 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques<sup>1</sup>.*

**étanercept**

### **BENEPALI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte 4 (CIP : 34009 300 445 9 9)

### **BENEPALI 50 mg, solution injectable en stylo prérempli**

Boîte 4 (CIP : 34009 300 446 0 5)

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

Code ATC	L04AB01 (immunosuppresseurs, inhibiteurs du TNF- $\alpha$ )
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>L'ensemble des indications de l'AMM : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique et psoriasis en plaques.</b>

<sup>1</sup> Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 janvier 2016
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 Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ L04AB01 étanercept

## 02 CONTEXTE

BENEPALI 50 mg est le premier biosimilaire<sup>2</sup> d'ENBREL qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée (janvier 2016) dans les indications non pédiatriques d'ENBREL<sup>3</sup> en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique) et en dermatologie (psoriasis en plaques).

En l'absence de forme galénique adaptée à l'usage pédiatrique, BENEPALI ne dispose pas des indications pédiatriques d'ENBREL : arthrite juvénile idiopathique (AJI) et psoriasis de l'enfant. En effet, ce biosimilaire est uniquement disponible en seringue préremplie et stylo prérempli de 50 mg, tandis que la dose recommandée d'étanercept chez les patients pédiatriques est de 0,8 mg/kg sous forme lyophilisée administrée une fois par semaine. Pour rappel, en plus des présentations à 50 mg, d'autres présentations d'ENBREL à 10 mg (réservé à l'usage pédiatrique) et 25 mg sont disponibles.

<sup>2</sup> 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 médicaments biologiques 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. »

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

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### Rhumatologie :

##### **Polyarthrite rhumatoïde**

« BENEPAI en association au MTX (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).

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

BENEPAI est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX<sup>4</sup>.

Il a été montré que BENEPAI, 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. »

#### Dermatologie :

##### **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 ».

### 03.2 Posologie

##### **« Polyarthrite rhumatoïde**

La dose recommandée de BENEPAI est de 50 mg administrée une fois par semaine.

##### **Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique**

La dose recommandée est de 50 mg de BENEPAI administrée une fois par semaine.

---

<sup>4</sup> L'indication chez les naïfs de MTX fait l'objet d'une réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques à la demande de la Commission de la transparence. Avis ROACTEMRA du 16 décembre 2015.

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 de BENEPAI est de 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 50 mg une fois par semaine. Le traitement par BENEPAI 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 doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par BENEPAI est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 50 mg une fois par semaine.

### **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.

### **Population pédiatrique**

BENEPAI ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans. BENEPAI est uniquement disponible en seringue préremplie de 50 mg et stylo prérempli de 50 mg, tandis que la dose recommandée d'éta nercept chez les patients pédiatriques est de 0,8 mg/kg sous forme lyophilisée administrée une fois par semaine.

D'autres produits à base d'éta nercept ayant des formes galéniques appropriées pour les enfants sont disponibles. »

## **04 BESOIN THERAPEUTIQUE**

---

Dans l'ensemble des pathologies visées par BENEPAI, il existe un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements disponibles. En tant que biosimilaire, BENEPAI apporte dans ses indications limitées aux patients adultes, une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle d'ENBREL et des autres anti-TNF.

## **05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS**

---

### **05.1 Médicaments**

BENEPAI 50 mg étant un médicament biologique similaire, son comparateur cliniquement pertinent est le médicament biologique de référence : ENBREL 50 mg.

Les autres médicaments comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour ENBREL pour chaque indication, cf. tableaux ci-après.

### 5.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle <sup>5</sup>	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	<p>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).</p> <p>ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX<sup>6</sup>.</p> <p>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.</p>	02/03/2005	Important	<b>ASMR importante (niveau II)</b> 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.
CIMZIA (certolizumab pegol)  <i>UCB Pharma</i>	<p>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.</p> <p>CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.</p> <p>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.</p>	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 ( <b>niveau V</b> ) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.

<sup>5</sup> Certains libellés d'AMM ont fait l'objet de plusieurs modifications depuis la première évaluation de la Commission dans l'indication concernée, toutes ces modifications d'AMM ont été prises en compte dans les différents avis de la Commission.

<sup>6</sup> Une réévaluation du SMR de l'ensemble des médicaments biologiques chez les patients naïfs de MTX a été demandée par la Commission en décembre 2015

HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	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 ; - le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. 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 en association au MTX 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' <b>ASMR importante (niveau II)</b> 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
REMICADE (infiximab)  <i>MSD France</i>	REMICADE, 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 DMARD, dont le méthotrexate, a été inappropriée. -les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARD. 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' <b>ASMR importante (niveau II)</b> 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.
INFLECTRA (infiximab)  <i>Hospira France</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> , inexistante).
REMSIMA (infiximab)  <i>Celtrion</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique, REMICADE ( <b>ASMR V</b> , inexistante).
SIMPONI (golimumab)  <i>MSD France</i>	SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans: - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate. - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction	01/02/2012	Important en échec du MTX  Insuffisant chez les naïfs	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) 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

	articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.			
<b>Anti-lymphocytes B</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).	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MabThera en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>niveau II</b> ) 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.
<b>Inhibiteur d'interleukines</b>				
ROACTEMRA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (tocilizumab)  Roche	En association au MTX, est indiqué pour : - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. - le traitement de la 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 MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/09/2009 (inscription)  04/12/2013 (Réévaluation n ASMR)  16/12/2015 (extension indication)	Insuffisant chez les naïfs de MTX  Important en échec des DMARD et d'au moins un anti-TNF  Important en monothérapie	Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX, <b>ASMR V</b> par rapport aux anti-TNF.  Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'ASMR importante ( <b>ASMR II</b> ) d'ORENCIA dans la stratégie thérapeutique.  Dans la sous-population traitée en monothérapie, <b>ASMR mineure (IV)</b> par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab en monothérapie.
ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC) (tocilizumab)  Roche	« ROACTEMRA, en injection sous-cutanée, est indiqué » 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).

<p>KINERET (anakinra)</p> <p><i>Swedish Orphan Biovitrium</i></p>	<p>KINERET est indiqué dans le 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.</p>	<p>11/06/2014</p>	<p>Faible</p>	<p>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 (<b>ASMR V</b>, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.</p>
<b>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</b>				
<p>ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (abatacept)</p> <p><i>Bristol-Myers Squibb</i></p>	<p>ORENCIA, 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.</p> <p>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.</p>	<p>18/07/2007 (inscription)</p> <p>14/03/2012 (extension indication)</p>	<p>Important</p>	<p>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 (<b>niveau II</b>) 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</p>
<p>ORENCIA 125 mg, solution injectable (abatacept)</p> <p><i>Bristol-Myers Squibb</i></p>	<p>« ORENCIA, 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.</p> <p>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. »</p>	<p>4/12/2013</p>	<p>important</p>	<p>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 (<b>ASMR V</b>, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.</p>



## 5.1.2 Dans le rhumatisme psoriasique (RP)

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	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 ( <b>niveau II</b> ) <b>par rapport au MTX</b> 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 exclusi .
HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	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 <b>partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL</b> chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.
REMICADE (infliximab)  <i>MSD France</i>	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.  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 améliorerait 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.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE <b>partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF</b> , 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 le MTX.
INFLECTRA (infliximab)  <i>Hospira France</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> , inexistante).

REMSIMA (infliximab)  <i>Celtrion</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).
SIMPONI (golimumab)  <i>MSD France</i>	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	SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP.
CIMZIA (certolizumab pégol)  <i>UCB Pharma</i>	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.	01/10/2014 (extension d'indication) 18/11/2015 (réévaluation du SMR) 04/11/2015	Important	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).
<b>Inhibiteur d'interleukines</b>				
STELARA (ustékinumab)  <i>Janssen-Cilag</i>	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 $\alpha$ , - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ 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 $\alpha$ et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante)</b> par rapport aux anti-TNF- $\alpha$ dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.
<b>Inhibiteur de la phosphodiesterase 4</b>				
OTEZLA (apremilast)	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	02/12/2015	Insuffisant en monothérapie faible en association	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

<i>Celgene</i>	traitement de fond antérieur.		avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagée	rendu ( <b>ASMR V</b> ) 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.
----------------	-------------------------------	--	---	---

### 5.1.3 Dans la spondylarthrite axiale

#### Spondylarthrite ankylosante

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	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 <b>niveau II</b> ) 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.
CIMZIA (certolizumab pegol)  <i>UCB Pharma</i>	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	<b>ASMR V par rapport à HUMIRA</b> (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).
REMICADE (Infliximab)  <i>MSD France</i>	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 ( <b>niveau II</b> ) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
INFLECTRA (infliximab)  <i>Hospira France</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> , inexistante).
REMSIMA (infliximab)  <i>Celtrion</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> , inexistante).

HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	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' <b>ASMR II</b> des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
SIMPONI (golimumab)  <i>MSD France</i>	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	<b>ASMR V</b> par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante

### Spondylarthrite axiale non radiographique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	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).	17/06/2015	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 ( <b>ASMR V</b> ) 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).
HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	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 ( <b>ASMR II</b> ) attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1

CIMZIA  (certolizumab pergol)  <i>UCB Pharma</i>	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 ( <b>ASMR V</b> , inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab).
--	---	------------	-----------	--

#### 5.1.4 Dans le psoriasis en plaques de l'adulte

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	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 (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	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.
HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	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 (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres anti-TNF alpha (REMICADE et ENBREL).

REMICADE (infliximab)  <i>MSD France</i>	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 (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à <u>au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.
INFLECTRA (infliximab)  <i>Hospira France</i>	idem REMICADE	21/01/2015	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à <u>au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).
REMSIMA (infliximab)  <i>Celtrion</i>	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 le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	21/01/2015	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à <u>au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).
<b>Inhibiteurs d'interleukines</b>				
STELARA (ustékinumab)  <i>Janssen-Cilag</i>	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 adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à <u>au moins deux traitements</u> systémiques parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine.)  <u>Insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	<b>ASMR IV</b> 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.
COSENTYX (sécukinumab)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un	16/09/2015	<u>Important</u> dans les formes chroniques sévères en cas d'échec, de contre-	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à

Novartis Pharma	traitement systémique		indication ou d'intolérance <u>à au moins deux</u> traitements systémiques conventionnels parmi le MTX, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.  Insuffisant pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance <u>à au moins deux</u> traitements systémiques conventionnels parmi le MTX, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.
<b>Inhibiteur de la phosphodiesterase 4</b>				
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).	2/12/2015	Modéré 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 non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie)	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.

## 05.2 Autres technologies de santé

Dans le psoriasis, la photothérapie UVA et UVB.

### ► Conclusion

**Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.**

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

A la date de rédaction de ce document, selon les données transmises par le laboratoire, le biosimilaire d'étanercept est pris en charge en Corée.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le développement clinique de BENEPALI repose principalement sur deux études :

- une étude d'équivalence pharmacocinétique (phase I, étude SB4-G11-NHV) de BENEPALI par rapport à ENBREL (en provenance de l'Union Européenne-UE et des Etats-Unis-US<sup>7</sup>) chez des volontaires sains et,
- une étude d'équivalence d'efficacité (phase III, SB4-G31-RA) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

Aucune étude n'a été réalisée dans les autres indications octroyées à BENEPALI : rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale et psoriasis. L'AMM dans ces indications a été accordée compte tenu de la biosimilarité de BENEPALI à ENBREL et des données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans la PR.

### 07.1 Equivalence pharmacocinétique

L'étude SB4-G11-NHV a été réalisée entre mai et juillet 2013 (non publiée à ce jour).

Objectifs et méthode :

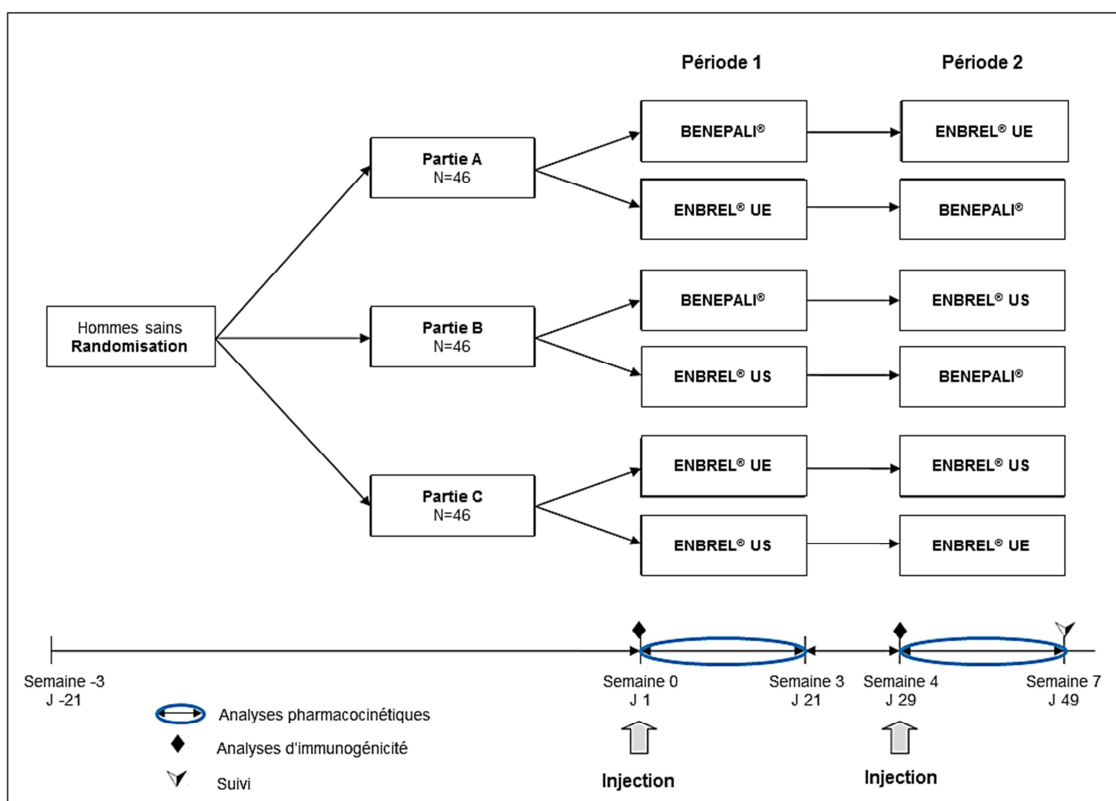
Cette étude de phase I, randomisée, simple-aveugle, croisée en 3 parties (A, B et C) en 2 périodes et 2 séquences, avait pour objectif principal d'évaluer et de comparer les profils pharmacocinétiques de BENEPALI et d'ENBREL UE (partie A), de BENEPALI et d'ENBREL US (partie B) et d'ENBREL UE et d'ENBREL US (partie C) chez des volontaires sains. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité.

Au total 138 volontaires sains (46 par partie de l'étude) ont été randomisés pour recevoir 2 doses d'étanercept à 28 jours d'intervalle (50 mg à J1 et 50 mg à J29). Le schéma général de l'étude est présenté ci-après.

---

<sup>7</sup> Il n'y a pas de différence entre ENBREL UE et ENBREL US. L'objectif était selon le laboratoire de remplir les exigences réglementaires de l'EMA et de la FDA.





## Résultats :

Sur les 46 volontaires sains randomisés de la partie A comparant BENEPALI à ENBREL UE (comparaison d'intérêt), un a arrêté prématurément le traitement et 3 avaient des concentrations de base non-nulles de plus de 5% de la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) au début de la période 2, et n'ont pas été inclus dans l'analyse. Au total, l'analyse pharmacocinétique a porté sur 42 patients.

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

- l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini a été en moyenne de 769,07 versus 771,68 µg-h/mL,
- la concentration sérique maximale moyenne de 3,61 vs 3,43 µg/mL et,
- le temps médian jusqu'au C<sub>max</sub> de 72,02 vs 71,99 heures

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

A noter que l'équivalence pharmacocinétique a aussi été démontrée entre BENEPALI versus ENBREL US et entre ENBREL UE versus ENBREL US.

## 07.2 Équivalence d'efficacité clinique

L'étude SB4-G31-RA<sup>8</sup> a débuté en Juin 2013.

### Méthodologie et objectif principal :

Cette étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle avait pour objectif principal de démontrer l'équivalence entre BENEPALI et ENBREL UE, tous deux associés au MTX, en termes d'efficacité mesurée par le taux de réponse ACR20 chez des patients atteints de PR modérée à sévère malgré un traitement par MTX.

<sup>8</sup> Emery P. et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 2015. doi:10.1136

#### Parmi les critères d'inclusion :

- adultes âgés de 18 à 75 ans ;
- atteints de PR selon les critères de l'ACR (révision de 1987) depuis plus de 6 mois et moins de 15 ans ;
- maladie active modérée à sévère malgré un traitement par MTX (au moins 6 articulations gonflées et au moins 6 articulations douloureuses ; vitesse de sédimentation  $\geq$  28 mm/h ou taux de protéine C réactive  $\geq$  10 mg/l) ;
- traités depuis au moins 6 mois par MTX et à une dose stable de 10 à 25 mg/semaine depuis au moins 4 semaines ;
- si traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques ou des glucocorticoïdes, doses stables depuis au moins 4 semaines (glucocorticoïdes à une dose équivalente à 10 mg ou moins de prédnisolone).

#### Parmi les critères de non-inclusion :

- traitement précédant par des agents biologiques dont les inhibiteurs du TNF ;
- traitement par un traitement de fond conventionnel de la polyarthrite rhumatoïde autre que le MTX dans les 4 semaines précédant la randomisation ;
- fonctions rénale, hépatique ou hématologique anormales : taux de créatinine, alanine transaminase, aspartate transaminase  $\geq$  2 fois la limite supérieure normale ;
- diagnostic de tuberculose active ou contact récent avec une personne atteinte de tuberculose.

#### Traitements

Les patients se sont auto-administrés en sous-cutané 50 mg d'étanercept (BENEPALI ou ENBREL) une fois par semaine pendant 52 semaines. Chaque patient prenait aussi une dose stable (10 à 25 mg/semaine) de MTX par voie orale ou parentérale ainsi que 5 à 10 mg d'acide folique/semaine.

#### Critère principal d'efficacité

Proportion de patients répondeurs ACR20 (amélioration de 20% du critère ACR) à la semaine 24

#### Calcul du nombre de sujets nécessaires

A partir d'une méta-analyse des études cliniques pivots ayant évalué l'efficacité d'ENBREL dans la PR, l'hypothèse d'un taux de répondeurs ACR20 de 60% pour BENEPALI et ENBREL a été retenue. La marge d'équivalence a été fixée à 15% afin de conserver au moins 50% de l'effet d'ENBREL par rapport au placebo<sup>9</sup>. En retenant un seuil de significativité bilatéral de 0,05, une puissance de 80% et une marge d'équivalence bilatérale de 15%, il a été calculé que 438 patients étaient nécessaires dans la population *per protocole* (PP). En faisant l'hypothèse d'un taux de perdus de vue de 20%, il a été calculé que 548 patients devaient être randomisés.

#### Résultats :

##### ➤ Patients :

Au total, 596 patients ont été randomisés, 299 sous BENEPALI + MTX et 297 sous ENBREL + MTX. Avant la semaine 24, 45 patients ont arrêté le traitement : 16 dans le groupe BENEPALI et 29 dans le groupe ENBREL principalement pour événements indésirables (EI) : 8 patients sous BENEPALI et 14 sous ENBREL et retrait de consentement (5 versus 11).

Avant la semaine 52, 63 patients ont arrêté le traitement : 25 dans le groupe BENEPALI et 38 dans le groupe ENBREL principalement pour EI (11 versus 17) et retrait de consentement (9 versus 15).

Au total, 145 patients ont eu des déviations majeures au protocole, les plus fréquentes étant un non-respect des procédures de l'étude.

La population PP incluait 481 patients et la population ITT 596 patients.

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients des deux groupes étaient comparables : l'âge moyen était de 51,8 ans et 84% étaient des femmes. Les patients avaient une maladie active depuis en moyenne de la maladie était de 6,1 ans, 39,4% avaient une CRP  $\geq$  10 mg/l (CRP moyen de 13,7), le DAS 28 moyen était de 6,5, le nombre moyen d'articulations

<sup>9</sup> La différence absolue ENBREL-placebo pour l'ACR 20 est de 35%, en fixant la marge d'équivalence BENEPALI-ENBREL à 15% on conserve environ 60% de l'effet ENBREL versus placebo soit une perte d'efficacité consentie de 40%.

gonflées était de 15,2 et douloureuses de 23,5. Ils étaient traités par MTX en moyenne depuis 4 ans à une dose moyenne de 15,5 mg/semaine.

➤ Arrêts de traitement

La proportion d'arrêt de traitement avant S24 dans cette étude a été de 5,4% dans le groupe BENEPAI et de 9,8% dans le groupe ENBREL principalement pour événement indésirable (2,7% versus 4,7%) et retrait du consentement (1,7% versus 3,7%).

➤ Résultats sur le critère principal : la réponse ACR 20 à S24

L'analyse dans la population PP a montré que le taux de réponse ACR20 à S24 était de 78,1% avec BENEPAI et de 80,3% avec ENBREL. La différence ajustée était de -2,22% avec un intervalle de confiance à 95% [-9,54% ; 4,80%] compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-15% ; 15%]. L'analyse en ITT a confirmé ces résultats.

Taux de répondeurs ACR20 à S24

Groupes de traitement	n/N (%)	Différence ajustée entre les traitements IC95%
<b>Population PP</b>		
étanercept biosimilaire (BENEPAI)	193/247 (78,1)	-2,22% (-9,41% ; 4,98%)
étanercept de référence (ENBREL)	188/234 (80,3)	
<b>Tous patients randomisés (population ITT)</b>		
étanercept biosimilaire (BENEPAI)	220/298* (73,8)	1,92% (-5,24% ; 9,07%)
étanercept de référence (ENBREL)	213/297 (71,7)	

\* un patient n'a pas été inclus en raison de données manquantes à l'inclusion

Remarque sur ce résultat :

- le taux de réponse ACR20 observé avec l'étanercept dans cette étude (80%) 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 60%).
- comme pour les biosimilaires d'infliximab, la marge d'équivalence choisie arbitrairement (15%) peut être jugée comme étant très large car elle implique une perte d'efficacité non négligeable à savoir 50% de l'efficacité d'ENBREL versus placebo. En retenant une marge à 10% qui peut être considérée comme plus cliniquement acceptable (permettant de conserver 70% de l'effet versus placebo et impliquant une perte d'efficacité maximale de 30%), la bioéquivalence de BENEPAI par rapport à ENBREL reste démontrée<sup>10</sup>.

➤ Résultats sur les critères secondaires (réponse ACR 50,70, DAS28, réponse EULAR) et résultats de l'extension à 52 semaines

Les résultats sur les critères secondaires et les résultats à 52 semaines confirment que l'efficacité de BENEPAI est comparable à celle d'ENBREL.

## 07.3 Tolérance

Les données de tolérance de l'étanercept biosimilaire (BENEPAI) sont issues des 2 études cliniques précédemment décrites.

L'étude chez les volontaires sains n'apporte que des données de tolérance à court terme : 92 volontaires sains traités par BENEPAI sur une courte durée. Au total, 44,6% des volontaires sains ayant reçu BENEPAI ont eu un événement indésirable (EI) versus 35,9% de ceux ayant reçu ENBREL UE. L'EI le plus fréquent avec BENEPAI était la rhinopharyngite. Aucun EI non mentionné dans le RCP d'ENBREL n'a été rapporté.

<sup>10</sup> EPAR, la marge d'équivalence retenue par l'EMA était de 10-15%.

Dans l'étude de phase III d'équivalence d'efficacité qui permet de mieux documenter la tolérance, 58,5% des patients traités par BENEPAI et 60,3% de ceux traités par ENBREL UE ont eu des EI. La proportion d'EI sévères a été de 4,7% avec BENEPAI et de 3,7% avec ENBREL.

La proportion d'EI liés au traitement a été de 29,4% avec BENEPAI et de 36,7% avec ENBREL. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été les érythèmes au lieu d'injection (2% avec BENEPAI versus 11% avec ENBREL), l'augmentation des ALAT<sup>11</sup> (4% versus 3,7%) et les infections des voies respiratoires supérieures (2% versus 1,3%).

La proportion d'EI graves a été de 6,0% avec BENEPAI et 5,1% avec ENBREL.

Parmi les EI d'intérêt :

Deux décès ont été rapportés chez les patients traités par BENEPAI (un arrêt cardiopulmonaire et un adénocarcinome gastrique), ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Aucun décès n'a été rapporté chez les patients du groupe ENBREL.

L'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 5,4% avec BENEPAI et de 6,7% avec ENBREL.

Trois infections graves ont été rapportées chez un patient (0,3%) traité par BENEPAI et une infection grave chez 5 patients (1,7%) traités par ENBREL. Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté.

Quatre cas de cancers ont été rapportés chez 4 patients traités par BENEPAI (1,3%) (adénocarcinome gastrique, carcinome des cellules basales, cancer du sein et cancer du poumon métastatique) versus 1 cas chez un patient (0,3%) traité par ENBREL (carcinome canalaire invasif du sein).

Résultats en termes d'immunogénicité :

Dans l'étude pharmacocinétique, aucun des volontaires sains traités par BENEPAI n'a développé d'anticorps anti-étanercept. Des anticorps anti-étanercept ont été retrouvés chez 15,6% des volontaires sains traités par ENBREL UE. Parmi les 7 volontaires sains positifs aux anticorps anti-étanercept après injection d'ENBREL, des anticorps neutralisants ont été détectés chez un seul volontaire sain.

Dans l'étude d'équivalence d'efficacité, à la semaine 52, des anticorps anti-étanercept ont été retrouvés chez 13,1% des patients traités par ENBREL versus 1% avec BENEPAI. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un seul patient traité par ENBREL. 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 sensibilité élevée 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 de BENEPAI et d'ENBREL étaient similaires.

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

## 07.4 Résumé & discussion

Dans une étude de phase I, l'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire d'étanercept (BENEPAI) par rapport au biomédicament de référence étanercept (ENBREL) a été démontrée chez 138 volontaires sains.

Dans une deuxième étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle, réalisée chez 596 patients (population randomisée) atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un

<sup>11</sup> alanine aminotransférase

traitement par MTX, la différence observée entre BENEPALI et ENBREL en termes de taux de répondeurs ACR20 à S24 a été incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [-15 ;+15], que ce soit dans l'analyse en PP [-2,22% (-9,41%; 4,98%)] ou dans l'analyse en ITT [1,92% (-5,24% ; 9,07%)]. Bien que le choix de la marge d'équivalence puisse être discuté, l'équivalence entre BENEPALI et ENBREL a été démontrée dans cette étude. Les résultats sur les critères secondaires et les résultats à 52 semaines confirment que l'efficacité de BENEPALI est comparable à celle d'ENBREL.

Globalement, les effets indésirables rapportés avec BENEPALI et ENBREL ont été conformes en nature à ceux attendus selon le RCP d'ENBREL. Un déséquilibre numérique a été noté sur les réactions aux sites d'injection, les cancers, les troubles hépatiques. Cependant, après analyse, l'EMA a considéré que le nombre d'événements était faible et que les différences notées étaient probablement dues au hasard. Concernant le déséquilibre noté en termes d'anticorps, l'EMA a considéré après analyse approfondie des données que globalement les profils immunogènes de BENEPALI et d'ENBREL étaient similaires.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée, mais considérant la démonstration de l'équivalence thérapeutique entre ENBREL et BENEPALI faite dans la polyarthrite rhumatoïde, l'AMM de BENEPALI a été extrapolée aux autres indications thérapeutiques d'ENBREL chez l'adulte, notamment rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale et psoriasis.

BENEPALI ne peut pas être utilisé chez l'enfant faute de présentation adaptée.

Des registres de suivi sont prévus dans le cadre du plan de gestion des risques.

## 07.5 Programme d'études

Le plan de gestion des risques de BENEPALI comprend le suivi des patients traités dans le cadre de l'étude clinique précédemment décrite et la participation à des registres existants notamment :

### Suivi ouvert de l'étude de SB4-G31-RA en cours :

- Etude de suivi d'une durée de 48 semaines supplémentaires en ouvert de la tolérance de BENEPALI (rapport attendu pour mars 2016)

### Quatre Registres planifiés :

- Participation au registre national suédois ARTIS (Anti-Rheumatic Therapies In Sweden) pour le suivi des événements indésirables chez les patients traités par biomédicaments
- Participation au registre anglais mis en œuvre par la British Society for Rheumatology Biologics Register (BSBRBR-RA) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
- Participation au registre allemand RABBIT: observation à long terme des traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde
- Participation au registre anglais pour le psoriasis BADBIR (British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde.

## 07.6 Place dans la stratégie thérapeutique

**BENEPALI en tant que médicament biosimilaire, a la même place qu'ENBREL dans la stratégie thérapeutique dans chacune de ses indications chez l'adulte à savoir :**

### ► Polyarthrite rhumatoïde

- Traitement de 2<sup>ème</sup> intention, en association au MTX en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le MTX.
- BENEPALI peut être utilisé en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

La place de BENEPAI comme celle des autres médicaments biologiques dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde naïves de MTX est en cours de réévaluation par la Commission.

#### ► Rhumatisme psoriasique

Traitement de 2<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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

BENEPAI est un traitement de recours 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.

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'éta nercept<sup>12</sup> sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

---

<sup>12</sup> cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 2 modifié le 22/06/2016

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

**Le service médical rendu par BENEPALI est identique à celui d'ENBREL dans ses indications chez l'adulte :**

### 8.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

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

► Dans une étude, l'équivalence de BENEPALI à ENBREL en termes de taux de répondeurs ACR20 a été démontrée. Il n'a pas été mis en lumière avec BENEPALI d'effets indésirables non répertoriés dans le RCP d'ENBREL. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de BENEPALI 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 de BENEPALI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place de BENEPALI 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 BENEPALI est **important** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

### 8.1.2 Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique et psoriasis en plaques

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

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.

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

Sur la base de ces données, la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables de BENEPALI 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 de BENEPALI sur la santé publique.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► En tant que biosimilaire d'ENBREL, la place de BENEPALI 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 BENEPAI est **important** dans le traitement du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondylarthrite axiale non radiographique.

Dans le traitement du psoriasis, il 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.

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, BENEPAI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).

## 08.3 Population cible

**Dans chacune des indications, la population cible de BENEPAI est identique à celle estimées pour ENBREL par la Commission :**

### 8.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

La population cible de BENEPAI est représentée par les patients adultes atteints de PR active qui n'ont pas suffisamment répondu au MTX.

La population cible chez les naïfs de MTX sera déterminée lors de la réévaluation d'ENBREL.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Sarau<sup>13</sup>), 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 2013 de 207 550<sup>14</sup>. Au cours des trois dernières années, une augmentation respective de 4,8%, 6,2% et de 3,4% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personne en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de d'environ 5% par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 217 928 en 2014 et 228 824 en 2015.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 260 000 le nombre de personnes atteints de PR grave évolutive en France en 2015.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement.

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

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

<sup>14</sup> 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/frequence-des-ald-au-31-12-2013.php>.



susceptible d'être traitée par BENEPAI est au maximum comprise **entre 21 000 et 28 000 patients**.

### 8.3.2 Rhumatisme psoriasique

La population cible de BENEPAI 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)<sup>15</sup> 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<sup>er</sup> janvier 2016 (51 811 374) la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 98 440 personnes adultes (estimation comprise entre 41 450 et 181 340 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, **7400 à 11 800 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 BENEPAI.

### 8.3.3 Spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique

La population cible de BENEPAI 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 de BENEPAI dans cette pathologie peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001<sup>16</sup>. 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 au 1<sup>er</sup> janvier 2015 estimée à 51 535 753 selon les derniers chiffres de l'INSEE, environ 206 100 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 au 1er janvier 2015, 97 900 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 108 200 patients.

<sup>15</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

<sup>16</sup> Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

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. 2009<sup>17</sup>. Aussi, le nombre de patients atteints de nr-axSpA et de SA seraient respectivement de 64 920 et de 43 280.

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 d'ax-SpA sans signe radiologique sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à **8 500 patients**.

### 8.3.4 Psoriasis en plaques

La population cible de BENEPAI 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 BENEPAI peut être estimé à **moins de 10 000 par an**.

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

- **28 000** patients atteints de polyarthrite rhumatoïde,
- **12 000** patients atteints de rhumatisme psoriasique,
- **8 500** patients atteints de spondylarthrite axiale,
- **10 000** patients atteints de psoriasis en plaques.

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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 :

- polyarthrite rhumatoïde<sup>18</sup>
- rhumatisme psoriasique
- spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et forme non radiographique)

**Un avis favorable** à l'inscription 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.

---

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> L'indication chez les naïfs de MTX sera réévaluée.

» et **un avis défavorable** à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le psoriasis chez les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

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

#### ► **Conditionnements**

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

#### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande de donner à ces spécialités le statut de médicament d'exception.

#### ► **Demandes de données**

Comme pour les autres médicaments biologiques, la Commission 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 sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte pendant 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 cutanée, 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).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL et son biosimilaire BENEPALI, REMICADE et ses biosimilaires INFLECTRA et REMSIMA, HUMIRA, STELARA et COSENTYX selon une méthodologie et un protocole similaires ;
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

Cette demande de données peut s'insérer dans une étude déjà en cours.