

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

étanercept

BENEPALI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte 4 (CIP : 34009 300 455 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, anti-TNF)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Arthrite juvénile idiopathique et psoriasis en plaques de l'enfant »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 14 janvier 2016 (procédure centralisée), Extension d'indications pédiatriques (psoriasis et AJI) : 27 janvier 2017
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) Médicament d'exception
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Inhibiteurs du TNF- α L04AB01 étanercept

02 CONTEXTE

BENEPALI est un biosimilaire d'ENBREL. Deux présentations de BENEPALI à 50 mg (objet du présent avis) sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables en ville et prises en charge à l'hôpital depuis mai 2016 uniquement dans les indications de l'adulte d'ENBREL. BENEPALI ne disposait pas des indications pédiatriques d'ENBREL dans son AMM initiale.

Depuis janvier 2017, BENEPALI a obtenu une extension d'indication dans les indications pédiatriques d'ENBREL : arthrite juvénile idiopathique et psoriasis en plaques de l'enfant.

Une autre présentation de BENEPALI dosée à 25 mg a obtenu un avis favorable du CHMP en mars 2017 et est en cours d'évaluation par la Commission dans toutes les indications d'ENBREL (fait l'objet d'un avis d'inscription distinct). Cependant les présentations de BENEPALI à 25 et 50 mg ne permettent de traiter que des patients de poids supérieur ou égal à 62,5 kg car l'ajustement posologique en fonction du poids préconisé pour les patients de moins de 62,5 kg n'est pas réalisable (cf. rubrique 4 posologie de l'avis). A noter qu'ENBREL dispose aussi de présentations sous forme de poudre et de solvant dosées à 10 et 25 mg.

Un autre biosimilaire d'ENBREL : ERELZI est en cours d'évaluation par la Commission dans les mêmes indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 Rhumatologie, enfants

Arthrite juvénile idiopathique

« Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

L'étanercept n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans ».

03.2 Dermatologie, enfants

Psoriasis en plaques pédiatrique

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

Indications chez l'adulte déjà évaluées par la Commission :

03.3 Rhumatologie, adultes

Polyarthrite rhumatoïde

« Benepali en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

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

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

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

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 (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

03.4 Dermatologie, adultes

Psoriasis en plaques

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

04 POSOLOGIE

« BENEPAI est disponible uniquement en stylo prérempli et seringue préremplie de 50 mg. Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer BENEPAI à des patients pédiatriques qui demandent une dose inférieure à 50 mg. Les patients pédiatriques qui nécessitent une dose différente d'une dose complète de 50 mg ne doivent pas recevoir Benepali. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres produits à base d'éta nercept proposant une telle option doivent être utilisés.

La dose d'éta nercept dépend du poids des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose à l'aide d'une seringue préremplie à dose fixe ou d'un stylo prérempli.

Arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Un dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (voir rubrique 5.1).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser l'éta nercept chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques de l'enfant (enfant de 6 ans et plus)

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par BENEPAI est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

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

05 BESOIN MEDICAL

Dans le psoriasis en plaques de l'enfant et l'arthrite juvénile, 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 nouvelles indications pédiatriques, une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle d'ENBREL, d'ERELZI (autre biosimilaire d'ENBREL) et des autres anti-TNF.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

06.1 Médicaments

6.1.1 Dans le psoriasis en plaques de l'enfant

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

6.1.2 Dans l'arthrite juvénile idiopathique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF					
ENBREL Etanercept Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> - Enbrel est indiqué dans le traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX. - Enbrel est indiqué dans le traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX. - Enbrel est indiqué dans le traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence. 	02/10/2002	Important (polyarthrite)	<p>Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades.</p> <p>Enbrel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique</p>	Oui
		11/04/2012	Modéré (oligoarthrite)		
		22/06/2016	Modéré (l'arthrite psoriasique)		
ERELZI Etanercept Sandoz		En cours			
HUMIRA Adalimumab Abbvie	<ul style="list-style-type: none"> - Humira en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. - Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. - Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. 	24/06/2009	Important	Humira n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
		01/04/2015			
		22/06/2016			
SIMPONI Golimumab MSD France	Simponi est indiqué en association avec le MTX, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX	NA	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Non

Inhibiteurs d'interleukines					
ILARIS Canakinumab <i>Novartis</i>	Ilaris est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.	19/03/2014	Important	Comme Roactemra (tocilizumab), Ilaris (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.	Oui
ROACTEMRA Tocilizumab <i>Roche</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Roactemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. - Roactemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX. - Roactemra est indiqué le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement. 	09/05/2012 23/07/2014 11/05/2016	Important	L'amélioration du service médical rendu par Roactemra (tocilizumab) demeure modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA Abatacept <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF. Orenicia n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.	05/01/2011	Important	Orenicia n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le psoriasis, la photothérapie UVA et UVB.

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge au niveau international: les évaluations sont en cours dans cette extension d'indication.

A titre indicatif, la prise en charge de BENEPALI 50 mg sans précision des indications concernées est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Corée du Sud	Oui (7 septembre 2015)	Mêmes indications que celles de l'AMM
Allemagne	Oui (février 2016)	Aucune restriction
Autriche	Non	
Belgique	Oui (janvier 2017)	
Danemark	Oui (mars 2016)	Prise en charge hospitalière
Espagne	Oui (juin 2016)	Prise en charge hospitalière
Finlande	Oui (juin 2016)	
Irlande	Oui (février 2016)	Aucune restriction
Italie	Oui (août 2016)	Prise en charge hospitalière
Luxembourg	Oui (janvier 2017)	
Norvège	Oui (mars 2016)	Prise en charge hospitalière
Pays-Bas	Oui (février 2016)	
Pologne	Oui (septembre 2016)	Prise en charge hospitalière Remboursement seulement dans le cadre de "programmes de médicaments" spécifiques avec les critères d'inscription assez rigoureux et de traitement pour maximum de 18 mois.
Portugal	Oui (juin 2016)	Prise en charge hospitalière
République Tchèque	Oui (juin 2016)	Aucune restriction
Royaume-Uni	Oui (février 2016)	Prise en charge hospitalière
Suède	Oui (mars 2016)	Aucune restriction

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande d'inscription de BENEPALI dans les extensions d'indications pédiatriques.

En effet, ces extensions d'AMM ont été obtenues par extrapolation des données de l'AMM initiale notamment la similarité démontrée entre ENBREL et BENEPALI dans la polyarthrite rhumatoïde et

le mécanisme d'action de l'éтанercept (inhibition de la liaison du TNF au récepteur) commun à toutes les indications.

Pour rappel, l'AMM de BENEPAI a été octroyée sur la base « d'une étude d'équivalence pharmacocinétique, ainsi que d'une étude d'équivalence clinique de phase III entre BENEPAI et ENBREL, réalisée chez 596 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par MTX. La différence observée entre BENEPAI et ENBREL en termes de taux de répondeurs ACR20 à S 24 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%)]. Les résultats sur les critères secondaires et les résultats à 52 semaines ont confirmé que l'efficacité de BENEPAI était comparable à celle d'ENBREL. Globalement, les effets indésirables rapportés avec BENEPAI et ENBREL ont été conformes en nature à ceux attendus selon le RCP d'ENBREL. Concernant le déséquilibre noté en termes d'anticorps, l'EMA a considéré après analyse approfondie des données que globalement les profils immunogènes de BENEPAI et d'ENBREL étaient similaires. »

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie.

8.2.2 Données issues des PSUR

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR/PBRER (15 juillet 2016 au 12 janvier 2017), 333 événements indésirables (EI) graves et 156 EI non graves ont été rapportés avec BENEPAI. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

08.3 Données d'utilisation

A titre indicatif, entre septembre 2015 (début de la commercialisation) et le 31 décembre 2016, 237 472 seringues et 415 928 stylos de BENEPAI ont été vendus en Europe.

08.4 Résumé & discussion

Aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée avec BENEPAI pour obtenir ces deux nouvelles indications pédiatriques dans l'arthrite juvénile et le psoriasis mais l'AMM a été octroyée en application du principe d'extrapolation. L'EMA a considéré que les données de bioéquivalence pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte dans l'AMM initiale et les données de bioéquivalence cliniques obtenues dans la PR pouvaient être extrapolées aux indications pédiatriques. A noter que BENEPAI ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un poids égal ou inférieur à 62,5 kg.

08.5 Programme d'études

Aucune étude relative aux nouvelles indications pédiatriques dans l'arthrite juvénile et le psoriasis n'est prévue.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

09.1 Psoriasis en plaques de l'enfant

Chez l'enfant à partir de 6 ans ayant un psoriasis en plaques sévère chronique, BENEPALI est un traitement de 2^{ème} intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

09.2 Arthrite juvénile idiopathique

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

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

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

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'étanercept¹ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ Cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

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

010.1 Service Médical Rendu

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

10.1.1 Psoriasis en plaques de l'enfant

► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie des enfants et adolescents qui en sont atteints.

► L'efficacité et la tolérance de BENEPALI n'ont pas été évaluées dans cette indication. Cependant, une AMM a été accordée à BENEPALI en tant que biosimilaire d'ENBREL dans cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans la polyarthrite rhumatoïde 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 moyen **chez les enfants et les adolescents ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg.**

► Intérêt de santé publique

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

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

► 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 **modéré** dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg** en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

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

10.1.2 Arthrite juvénile idiopathique

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

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

► 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 cette indication par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance dans la polyarthrite rhumatoïde et sur la base de données précliniques.

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

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

► Intérêt de santé publique

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

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

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

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

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **dans un périmètre de remboursement restreint** aux enfants et adolescents ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg dans les indications suivantes:

- arthrite juvénile idiopathique
- psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

010.3 Population cible

10.3.1 Psoriasis en plaques de l'enfant

La population cible de BENEPAI est représentée par les enfants à partir de 6 ans atteints de psoriasis en plaques sévère en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie et **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg**.

Une étude épidémiologique anglaise² réalisée sur une population d'environ 7,5 millions de personnes permet d'estimer la prévalence du psoriasis à 0,55% chez les 0-9 ans et à 1,5% chez les 10-19 ans.

Dans une étude allemande³ réalisée à partir d'une base de données de l'assurance maladie comportant 1,3 million de patients, la prévalence du psoriasis a été estimée à 0,71% chez les moins de 18 ans, cette prévalence allant en croissant avec l'âge de 0,12% à 1 an à 1,2% à 18 ans. Une étude épidémiologique espagnole⁴ réalisée sur un échantillon de 12 938 personnes représentatives de la population générale a estimé la prévalence du psoriasis à 0,4% chez les 0-10 ans et à 0,8 chez les 11-20 ans.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans est de l'ordre de 1% soit une population de 101 000 enfants et adolescents parmi la population française (10 097 040 enfants et adolescents sont âgés de 6 à 17 ans selon les données INSEE au 1^{er} janvier 2017). Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70% des cas de psoriasis soit 55 500 à 71 000 enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques^{5,6,7,8}.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère chez l'enfant, cependant, il peut être admis, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5% (20% de formes modérées et sévères selon des données de la littérature⁹⁻¹⁰ et 2,3% des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 2800 à 3500 enfants et adolescents.

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

² Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. Arch Dermatol 2005 ; 41: 1537-41

³ Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol 2010; 162: 633-6

⁴ Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma project: phase I). European Academy of Dermatology and Venerology 2001 ; 15 : 20-3

⁵ Seyhan M, Coskun BK, Saglam H et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International 2006 ; 48 : 526-30

⁶ Kumar B, Jain R, Sandhu K et al. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. International Journal of Dermatology 2004 ; 43 : 654-58

⁷ Fan X, Xiao FL, Yang S. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. JEA VD 2007 ; 21 : 762-65

⁸ Boudaya S, Turki H, Marrakchi S et al. Le psoriasis de l'enfant: étude épidémiologique de 196 observations. Nouvel. Dermatol. 2004 ; 23: 13-6

⁹ Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49(2) : S57-61

¹⁰ Krueger G, Koo J, Lebwohl M. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001; 137: 280-4

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

10.3.2 Arthrite juvénile idiopathique

La population cible de BENEPAI est représentée par les enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'oligoarthrite extensive et de polyarthrite et ceux âgés de 12 à 17 ans atteints d'arthrite associée aux enthésopathies ou d'arthrite psoriasique **ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg.**

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

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

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

- la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde représenterait 11 à 28% tandis que la forme avec facteur rhumatoïde représenterait 2 à 7% selon les données du PNDS AJI¹² soit un maximum de 1400 patients âgés de 2 ans et plus ;
- pour la forme oligoarticulaire à 50% selon ORPHANET¹¹ et environ 27-56% selon les données du PNDS AJI¹². En retenant le chiffre de 50%, environ 2000 patients âgés de 2 ans et plus seraient atteints d'oligoarthrite en France. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou extensive) n'est toutefois pas connue ;
- la forme à enthésopathies représenterait 10 à 20% des cas d'AJI selon les sources épidémiologiques disponibles^{13,14,15,16} soit au maximum 300 patients âgés de 12 ans et plus;
- la forme associée à un psoriasis représenterait moins de 10% des AJI selon ORPHANET¹⁷ et entre 2-11% des cas d'AJI selon les données du PNDS. En retenant une proportion maximale de 10%, on peut estimer que soit au maximum 150 patients âgés de plus de 12 ans.
- parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (avis d'expert).

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

¹¹ Job Deslandre C. Oligoarthrite juvénile. Orphanet 2007

¹² HAS. Arthrite juvénile idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins. juillet 2009.

¹³ 17,9% selon une étude épidémiologique alsacienne. Danner et al. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006;33:1377-81.

¹⁴ 16,6% selon une étude réalisée en Poitou-Charentes. E. Solau-Gervais E1, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, Debais F, Hankard R. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France 2009. Joint Bone Spine 2010;77:47-9.

¹⁵ 3 – 11% [(1.2% to 27.9%)] selon l'EPAR HUMIRA AJI associée aux enthésopathies

¹⁶ 7% mais selon l'ancienne classification de Durban, Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. J Rheumatol. 2001;28:1083-90.

¹⁷ Job Deslandre C. l'Arthrite psoriasique juvénile. Orphanet 2007

► Conditionnements

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

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande de maintenir le statut de médicament d'exception.