



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juillet 2008

ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 0,5 ml avec aiguilles et tampons alcoolisés (CIP : 377 191-0)

ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguilles et tampons alcoolisés (CIP : 377 195-6)

ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique

Boîte de 4 flacons de 4 ml et 4 seringues pré-remplies, avec 8 seringues, 20 aiguilles et 24 tampons alcoolisés (CIP : 376 841-1)

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés (CIP : 360 649-9)

ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies de 1 ml avec 4 aiguilles, 4 adaptateurs pour flacon et 8 tampons alcoolisés (CIP : 365 862-2)

Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

étanercept

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Date de l'AMM :

ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006

ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006

ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 4 août 2006

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 16 septembre 2002

ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 28 avril 2005

Motif de la demande : Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données dans l'indication polyarthrite rhumatoïde

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étanercept

1.2. Indications

Indications concernées par la demande :

- « ENBREL en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
- ENBREL est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires, tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

Autres indications :

- « Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.
- Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.
- Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

1.3. Posologie

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

Adultes (18-64 ans)

Polyarthrite rhumatoïde

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

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Psoriasis en plaques

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

Si la reprise du traitement par ENBREL est indiquée, le schéma de durée de traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (≥ 4 à < 18 ans)

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

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	:	Immunosuppresseurs
L04A	:	Immunosuppresseurs
L04AB	:	Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α)
L04AB01	:	Etanercept

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-TNF α indiqués, chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

adalimumab	:	HUMIRA
infliximab	:	REMICADE (agrément aux Collectivités seules)

HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

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

Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

REMICADE, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée.
- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres traitements de fond.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde sont :

- les spécialités à base de méthotrexate, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine, léflunomide, hydroxychloroquine et sulfasalazine.
- l'anakinra (KINERET) est indiqué en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.
- les spécialités à base de ciclosporine sont indiquées cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de fond.
- les autres immunomodulateurs indiqués en association au méthotrexate en cas de contre-indication ou d'intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins 1 anti-TNF α : abatacept (ORENCIA) et rituximab (MABTHERA).

3 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES

Le laboratoire a fourni un ensemble de données complémentaires concernant les données d'utilisation des anti-TNF α (durée de traitement, fréquence des injections et doses), l'apparition des anticorps anti-TNF α , le risque infectieux, notamment le risque de tuberculose, et le risque tumoral (lymphome et tumeurs solides) sous anti-TNF α .

Les données fournies sont issues de différents registres et études observationnelles européens et américains ayant inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par anti-TNF α .

3.1. Données d'utilisation

3.1.1. Registre suisse (Finckh, 2006¹)

Ce registre a inclus, depuis 1998, 70 à 80% des patients suisses atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par anti-TNF α . Un total de 1.198 patients a été suivi jusqu'en septembre 2004, (étanercept n=519, infliximab n=362 et adalimumab n=317), représentant une exposition au traitement par anti-TNF α de 1.450 patients-années avec un suivi moyen de 23,7 mois pour l'étanercept, de 18,8 mois pour l'infliximab et de 10,7 mois pour l'adalimumab.

¹ Finckh A, Simard JF, Gabay C et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum 2006; 65 : 746-52.

• **Durée du traitement observée**

Il a été observé un maintien médian sous traitement de 3,21 années sans différence significative entre les produits.

Chez les patients recevant un anti-TNF α en association avec un traitement de fond classique, le maintien des patients sous traitement a été significativement plus long sous étanercept que sous infliximab ou sous adalimumab (HR = 0,66 ; IC95% = [0,45 ; 098]).

• **Evaluation de l'efficacité**

L'évolution du DAS28 a été significativement différente entre les trois produits (ANOVA p=0,001), avec une divergence des courbes après le 6^{ème} mois de traitement : à un an, l'amélioration du DAS28 a été de 1,05 point sous étanercept, de 0,82 point sous infliximab et de 0,68 point sous adalimumab.

Sous étanercept, une stabilisation de l'amélioration du DAS28 a été observée sans augmentation de dose, ni intensification des traitements concomitants.

Sous infliximab, une diminution de l'efficacité clinique après environ 8 mois de traitement et une stabilisation à un niveau inférieur à celui atteint sous étanercept ont été observés. Cette stabilisation est associée dans ce groupe à une augmentation significative des doses d'infliximab et des traitements de fond concomitants.

Pour l'adalimumab, les données sont limitées dans le temps (< 1 an) et ne permettent pas les mêmes comparaisons. De plus, il existe des différences concernant la population traitée avec une activité de la maladie plus faible en moyenne et une utilisation de l'adalimumab préférentiellement comme un anti-TNF α de 2^{ème} intention.

• **Evolution des doses d'anti-TNF α au cours du temps**

Il n'y a pas eu d'augmentation significative des doses d'étanercept au cours du temps, alors qu'une augmentation significative des doses d'infliximab a été observée après 6 mois. Cette augmentation s'est poursuivie au cours du temps : 12% à 1 an et 18% à 2 ans. En absence de médicament de fond en association à l'infliximab, l'augmentation des doses s'est accentuée de 21% à 1 an.

Les données sur l'adalimumab n'ont pas montré de modification significative des doses, mais le recul sous traitement est limité à moins de 12 mois.

Note : les auteurs remarquent que le critère de l'évolution des doses n'est pas le plus approprié dans la mesure où l'augmentation des doses n'est pas prévue dans le RCP de l'étanercept et de l'adalimumab, contrairement à celui de l'infliximab.

• **Evolution des traitements de fond associés à l'anti-TNF α**

L'intensification des traitements de fond (augmentation de la dose ou ajout d'un autre médicament de fond) en complément de l'anti-TNF a été significativement supérieure avec l'infliximab qu'avec l'étanercept et l'adalimumab (RR : 1,73 ; IC99% = [1,19 ; 2,51]). Aucune différence significative n'a été observée entre étanercept et adalimumab. La différence entre les traitements a été statistiquement significative après 1,2 an de traitement. Les facteurs prédictifs de l'intensification des traitements de fond ont été les échecs antérieurs d'un anti-TNF (HR = 2,14 ; IC95% = [1,42 ; 3,23]), la présence du facteur rhumatoïde (HR = 1,64 ; IC95% = [1,07 ; 2,51]) et la durée du traitement (HR = 0,98 ; IC95% = [0,96 ; 0,99]).

L'intensification a été plus importante lorsque le traitement avait été débuté sans médicament de fond associé dans le cas de l'infliximab (HR = 4,51 ; IC95% = [2,64 ; 7,71]) mais pas dans le cas de l'étanercept et de l'adalimumab.

Notes :

- L'indication de l'infliximab telle que libellée dans le RCP prévoit que l'infliximab doit être utilisé en association au méthotrexate.
- Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où les caractéristiques des patients n'étaient pas homogènes entre les 3 groupes. En particulier, dans le groupe traité par adalimumab les patients avaient été précédemment en échec à un anti-TNF α en

plus grande proportion (39%, versus 12% dans le groupe infliximab et 7% dans le groupe étanercept), leur maladie était moins active (DAS28 = 4,19 versus 4,54 dans le groupe infliximab et 4,72 dans le groupe étanercept) et leur statut fonctionnel était inférieur (HAQ = 1,25 versus 1,37 dans les groupes étanercept et infliximab).

3.1.2. Registre suédois (Kristensen, 2006²)

Ce registre a comparé l'observance du traitement chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, recrutés dans 8 hôpitaux et traités par étanercept ou infliximab comme premier anti-TNF α . Cette étude avait pour objectif d'analyser les facteurs prédictifs d'arrêt du traitement et de l'impact d'un traitement concomitant par le méthotrexate.

Cette étude, menée de mars 1999 à décembre 2004, a évalué 1.161 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, n'ayant pas répondu à au moins 2 traitements de fond, dont le méthotrexate, et traités par étanercept (n = 440) ou infliximab (n = 721). Les patients ont été divisés en 6 groupes selon l'anti-TNF α reçu et les traitements de fond concomitants : anti-TNF α en monothérapie, association au méthotrexate, association à un autre traitement de fond.

A 5 ans, en association au méthotrexate, le taux de maintien du traitement sous étanercept (65%, 89% à 1 an) a été supérieur (p<0,001) à celui observé sous infliximab (36%, 69% à 1 an).

En monothérapie, le taux de maintien du traitement à 4 ans a été de 53% (74% à 1 an) sous étanercept et de 18% (47% à 1 an) sous infliximab.

Notes :

L'indication de l'infliximab telle que libellée dans le RCP prévoit que l'infliximab doit être utilisé en association au méthotrexate.

Il y a eu significativement moins d'arrêts de traitement :

- pour échec thérapeutique sous étanercept que sous infliximab dans le sous-groupe de patients recevant l'anti-TNF α en association au méthotrexate (p=0,026)
- pour effets indésirables sous étanercept que sous infliximab (p<0,001).

3.1.3. Evolution des doses d'anti-TNF α

Une augmentation de doses d'infliximab et d'adalimumab a été observée dans le registre suisse (voir ci-dessus) et à partir des données d'utilisation françaises :

- Le suivi effectué en pharmacies de ville du nombre de boîtes délivrées par mois par ordonnance a montré (*source : Télépharma – Gers*) :
 - une délivrance de 0,9 boîte/mois d'ENBREL (équivalent 50 mg), soit moins de 4 flacons/mois alors que la posologie selon l'AMM est de 4 flacons/mois.
 - Une délivrance 1,1 boîte/mois d'HUMIRA, soit plus de 2 flacons/mois alors que la posologie de l'AMM est de 2 flacons/mois.
- Le suivi effectué en pharmacies hospitalières pour REMICADE a montré un nombre moyen de flacons délivrés par patient et par mois passant de 2,0 en 2005 à 2,35 en avril 2007. Par ailleurs, un rapprochement du rythme des perfusions (toutes les 7,2 semaines en 2005 et toutes les 6,8 semaines en 2006) a été observé (*source : Etude délivrance hospitalière A+A*), alors que l'AMM mentionne une perfusion toutes les 8 semaines en traitement d'entretien.

3.2. **Apparition d'anticorps anti-TNF α**

3.2.1. Anticorps anti-étanercept

Etude Dore (2007)³ :

² Kristensen LE, Saxne T, Nilsson J.A et al. Impact of concomitant TRAITEMENT DE FOND therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8 :R174

³ Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, Zhou L, Peloso P. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis: *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25:40-6.

Etude ouverte ayant évalué l'immunogénicité de l'éтанercept sur 28 semaines chez 214 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Douze patients (5,6%) ont développé des anticorps anti-étanercept au cours de l'étude, parmi lesquels 7 avaient un titre faible jugé à la limite de détection du test. Aucun de ces patients n'a développé d'anticorps neutralisant.

La tolérance au traitement et l'efficacité n'ont pas été modifiées par l'apparition de ces anticorps.

RCP : Il est précisé que dans les études cliniques du dossier d'AMM, des anticorps anti-étanercept ont été rapportés chez moins de 3% des malades et que ces anticorps ne sont pas neutralisants.

3.2.2. Anticorps anti-adalimumab

Etude Bartelds (2007)⁴ :

Etude de cohorte, prospective, non comparative, sur 28 semaines, ayant évalué l'incidence de la formation d'anticorps anti-adalimumab, la corrélation entre la concentration sérique d'adalimumab et l'éventuelle présence d'anticorps anti-adalimumab ainsi que l'efficacité thérapeutique chez 121 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 21 patients (17%) pendant les 28 semaines de traitement, avec une plus grande fréquence de patients non-répondeurs chez ceux qui avaient significativement plus d'anticorps anti-adalimumab comparativement aux bons répondeurs (34% vs 5% ; $p=0,032$).

De même, l'amélioration de l'activité de la maladie évaluée par la variation moyenne du DAS28 a été plus importante chez les patients non-porteurs d'anticorps ($1,70 \pm 1,35$) que chez les patients chez qui des anticorps ont été détectés ($0,65 \pm 1,35$, $p=0,001$).

Les taux sériques d'adalimumab ont été plus élevés chez les patients n'ayant pas d'anticorps comparativement à ceux qui ont développé des anticorps anti-adalimumab (moyenne : 11 mg/l vs 1,2 mg/l, $p<0,001$). A l'inverse, les patients bons répondeurs ont eu des concentrations d'adalimumab significativement plus hautes que les patients moyennement répondeurs ($p=0,021$) et non-répondeurs ($p=0,001$).

RCP : à partir des données cliniques du dossier d'AMM, il a été précisé dans le RCP qu'un taux plus élevé d'anticorps était observé lorsque le produit était utilisé en monothérapie en comparaison à son association au méthotrexate. Le RCP prévoit la possibilité d'un doublement de la dose à 40 mg/semaine, en cas d'utilisation en monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde.

3.2.3. Anticorps anti-infliximab

Etude Wolbink (2006)⁵ :

Etude prospective, non comparative, de 52 semaines, chez 51 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités selon le schéma thérapeutique consensuel d'initiation d'un anti-TNF α par une perfusion d'infliximab de 3 mg/kg à J0, semaine 2 et semaine 6, puis toutes les 8 semaines. Après 14 semaines de traitement, le protocole prévoyait une éventuelle augmentation des doses d'infliximab jusqu'à 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines en cas de réponse inadéquate.

Des anticorps anti-infliximab ont été détectés au cours de l'étude chez 22 patients (43%). Les patients sans anticorps anti-infliximab détectables ($n=29$) ont été plus fréquemment classés comme répondeurs comparativement aux patients avec des taux d'anticorps détectables. Après 52 semaines, 11 patients (29%) ont eu des anticorps anti-infliximab détectables. Les 3 patients qui ont eu une réaction allergique à la perfusion en cours d'étude ont tous eu des taux sériques d'anticorps anti-infliximab détectables.

⁴ Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 : 921-6

⁵ Wolbink GJ, Vis M, Lems W et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54 : 711-5.

Le taux d'anticorps anti-infliximab a été relativement bas chez 5 patients et est devenu indétectable durant le suivi. Pour 3 patients, l'augmentation des posologies a coïncidé avec une amélioration du DAS 28. De plus, le développement d'anticorps anti-infliximab a coïncidé avec la diminution préalable du taux sérique d'infliximab.

RCP (mars 2007) : il est mentionné la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 7,5 mg/kg ou de rapprocher les perfusions toutes les 4 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le RCP mentionne également une relation observée entre le développement d'anticorps anti-infliximab et la diminution de la réponse au traitement.

Note : Les études présentées dans ce chapitre ont mis en évidence l'apparition d'anticorps anti-TNF α chez les patients traités par étanercept, infliximab et adalimumab. Toutefois, il ne peut être conclu à des différences entre les traitements en termes de % de patients ayant des anticorps anti-TNF α dans la mesure où ces études n'étaient pas comparatives. Néanmoins, les anticorps développés sous étanercept ne sont pas neutralisants.

3.3. Risque infectieux

3.3.1. Risque infectieux global

Les données du registre national allemand de surveillance des biothérapies (Listing, 2005)⁶, et de la méta-analyse de Bongartz (2006) ont montré une augmentation du risque infectieux (environ d'un facteur 2) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par biothérapies anti-TNF α , sans différence significative entre étanercept, infliximab et adalimumab.

Les données du registre national de la British Society of Rheumatology (Dixon, 2006) n'ont pas montré de sur-risque d'infections sévères chez les patients traités par TNF α par rapport à ceux recevant un traitement de fond après ajustement en fonctions des facteurs de risque initiaux.

3.3.2. Tuberculose

➤ *Evaluation du risque de tuberculose*

Observatoire national RATIO (Tubach, 2005⁷ et 2007⁸) :

Observatoire prospectif mis en place en France en février 2004, pour une durée de 3 ans avec, pour objectif, le recensement des infections bactériennes sévères et des lymphomes observés chez les patients traités ou précédemment traités par anti-TNF α , quelle qu'en soit l'indication, et d'en identifier les facteurs de risque. Le recueil a été fait à partir de 486 services hospitaliers susceptibles de prescrire des anti-TNF α , les centres de pharmacovigilance et les laboratoires. Tous les cas rapportés ont été validés par un comité d'experts.

Pour chaque cas présent dans le registre, deux cas témoins ont été appariés, l'un traité ou ayant été traité par anti-TNF α pour une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante ou une maladie de Crohn et un témoin n'ayant jamais été traité par anti-TNF α .

Après 3 ans, 45 cas de tuberculose ont été déclarés chez des patients traités par anti-TNF α dont 3 traités par étanercept, 23 par infliximab, et 19 par adalimumab. Il s'agissait de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans 29 cas, de spondylarthrite ankylosante dans 13 cas et de maladie de Crohn, d'artérite de Takayasu et de psoriasis dans 1 cas pour chacune de ces pathologies.

⁶ Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-12.

⁷ Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X et al. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TnF α therapy. *Joint Bone Spine*. 2005 ;72:456-60.

⁸ Tubach F, Salmon D et al. Definitive results of the national French prospective RATIO 3-year observatory on tuberculosis in patients treated with TNF blockers : the risk persists but depends on drug. *Abstract.ACR 2007 – ISAAC 2007*.

Aucun patient n'avait reçu de prophylaxie anti-tuberculeuse avant de débiter le traitement par anti-TNF α et 15 patients sur les 45 n'avaient pas fait de test tuberculinique (test Mantoux). Cependant, sur les 30 patients ayant fait le test, le résultat avait été < 5 mm pour 20 d'entre eux.

Note : à ce jour, il ne peut être tenu compte de ces résultats pour comparer les anti-TNF α dans la mesure où ils ont été publiés sous forme de résumé et où les données rapportées à l'exposition ne sont pas disponibles.

Registre national suédois ARTIS (Asking, 2005)⁹ :

Etude ayant inclus 2.500 patients traités par anti-TNF α issus de 3 cohortes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 1.565 traités par infliximab et 983 par étanercept entre 1999 et 2001. Les données ont été comparées à 2 autres cohortes suédoises en population générale.

Durant cette période, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par anti-TNF α ont eu un risque de tuberculose 2 fois supérieur à celui de la population générale (IC_{95%} = [1,2 ; 3,4]) et ceux sous anti-TNF α un risque 4 fois supérieur (IC_{95%} = [1,3 ; 12,0]) à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans anti-TNF α .

Quinze cas de tuberculose ont été rapportés entre 1999 et 2004 dont 9 sous infliximab (incidence : 1,5/1000 patients-années), et 4 sous étanercept (incidence : 0,8/1000 patients-années). Deux cas ont été rapportés chez des patients ayant reçu les deux anti-TNF α (incidence : 1,3/1000 patient-années).

Registre national anglais de la BSR (Dixon, 2006)¹⁰ :

Etude observationnelle prospective, ayant inclus 7.664 patients traités par anti-TNF α (étanercept, infliximab et adalimumab) et 1.354 patients traités par traitement de fond, entre décembre 2001 et septembre 2005. L'incidence de la tuberculose a été moindre sous étanercept que sous infliximab et adalimumab : sur 10 cas de tuberculose rapportés, 2 sont survenus sous étanercept (incidence: 0,5/1000 patients-années) et sous infliximab (incidence : 1,5/1000 patients-années) et 1 sous adalimumab (incidence : 0,9/1000 patients-années).

Registre de la société espagnole de rhumatologie (Gomez-Reino, 2003)¹¹ :

Registre de la société espagnole de rhumatologie ayant inclus, entre février 2000 et février 2002, 1.540 patients traités par anti-TNF α . Il a été observé 118 cas d'infections dont 17 tuberculoses. Sur ces 17 patients ayant développé une tuberculose 15 avaient une polyarthrite rhumatoïde et tous étaient traités par infliximab (incidence : 1.893 cas pour 100.000 habitants en 2000 et 1.113 cas pour 100.000 habitants en 2001, l'incidence ayant été de 21 cas pour 100.000 habitants dans la population générale espagnole en 2000). Une autre cohorte espagnole a montré une incidence, ajustée à la population espagnole, de 95 cas pour 100.000 habitants entre 1990 et 2000 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par anti-TNF α . Après la mise en place en 2002 de mesures de prévention contre la tuberculose chez les patients traités par anti-TNF α , un seul nouveau cas a été enregistré.

Données des USA :

L'incidence de tuberculose aux USA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF α est supérieure à l'incidence de tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par anti-TNF α .

- Etude Wallis (2004)¹² : étude réalisée à partir de la base de données de la FDA sur la notification des effets indésirables entre janvier 1998 et septembre 2002. Dans cette étude, le

⁹ Asking J et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52:986-92.

¹⁰ Dixon WG et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.

¹¹ Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2122-7.

nombre de patients ayant développé une tuberculose a été 35/100.000 patients-années sous étanercept et de 144/100.000 patients-années sous infliximab.

L'adalimumab n'était pas encore commercialisé pendant cette période.

Le délai médian d'apparition d'une tuberculose a été de 11,2 mois sous étanercept alors que 75% des tuberculoses rapportées sous infliximab sont survenues dans les 6 semaines suivant le début du traitement, 97% l'ayant été dans les 7 mois.

- Données de la NDB (National Data Bank for Rheumatic Disease, Wolfe, 2004¹³) : Etude observationnelle sur 15.940 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde suivis entre janvier 2000 et juin 2002. Sur 15.940 patients inclus, 2.327 ont été traités par étanercept, 6.460 par infliximab et 558 ont reçu étanercept et infliximab. Dans cette étude, le risque de développer une tuberculose chez les patients non traités par anti-TNF α a été identique à celui de la population générale et estimé à 6,2 pour 100.000 patients-années.

Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté chez les patients traités par étanercept de janvier 2000 à juin 2002 alors que, durant la même période, 4 cas de tuberculose ont été rapportés sur 6.460 patients traités par infliximab (incidence de 52,5 cas / 100 000 patients-années). Les auteurs ont observé que tous ces cas étaient survenus chez des patients qui n'avaient pas fait de test tuberculinique avant traitement ou reçu de traitement prophylactique.

3.3.3. Autres infections dites opportunistes

D'autres infections granulomateuses non tuberculeuses ont également été rapportées sous anti-TNF α (étude faite à partir de la base de données de notification des effets indésirables de la FDA de janvier 1998 à septembre 2002, Wallis, 2004¹³). Il s'agit d'infections à mycobactéries atypiques, d'aspergillose, d'histoplasmoses, de candidose et de listérioses. Ces infections ont été moins fréquentes sous étanercept (incidence : 74/100.000 patients exposés) que sous infliximab (239/100 000 patients exposés, $p < 0,001$).

Dans l'observatoire RATIO, une augmentation des cas de légionellose sous anti-TNF α a été constatée avec un total de 10 cas rapportés de février 2004 à janvier 2005, dont 8 chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde parmi lesquels 2 étaient traités par étanercept, 6 par adalimumab et 2 par infliximab.

En comparant ces données à l'incidence annuelle des légionelloses en France en 2004, il existe un sur-risque global chez les patients traités par anti-TNF α estimé entre 16,5 et 21 par rapport à la population française (Tubach, 2006¹⁴).

Note : à ce jour, aucune comparaison entre les anti-TNF α ne peut être faite à partir des données de l'étude RATIO.

3.4. **Risque d'affections malignes**

3.4.1. Risque de lymphome

▪ **Données Nord-Américaines**

- Données de la NDB (National Data Bank for Rheumatic Disease, Wolfe, 2007¹⁵) :

Etude ayant inclus 19.591 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec un suivi de 7 ans (1998 à 2005).

¹² Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. Clin Infect Dis 2004;39:1254-55.

¹³ Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004;50:372-9.

¹⁴ Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D et al. Recherche Axée sur la Tolérance des bIOthérapies Group. Emergence of Legionella pneumophila Pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. Clin Infect Dis. 2006;43:95-100.

¹⁵ Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis Rheum. 2007 ; 56 :1433-9.

Dans cette étude, le risque de lymphome n'a pas été plus important dans le cas des polyarthrites rhumatoïdes traitées par anti-TNF α que dans celui des polyarthrites rhumatoïdes non traitées par anti-TNF α (OR=1 ; IC_{95%} = [0,6 ; 1,8]).

Il n'y a pas eu en particulier de sur-risque chez les patients sous étanercept avec un OR de 0,7 (IC_{95%} = [0,3 ; 1,6], p=0,422).

- Données colligées de trois études de cohortes d'Amérique du Nord (Setoguchi, 2006¹⁶) :

Cette étude a inclus 7.306 polyarthrites rhumatoïdes traitées par méthotrexate et 1.152 polyarthrites rhumatoïdes traitées par biothérapie incluant anti-TNF α et inhibiteurs de l'IL1.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence en termes d'augmentation du risque d'affections hématologiques malignes sous anti-TNF α par rapport au méthotrexate. (HR=1,37 ; IC_{95%} = [0,71 ; 2,65]).

▪ **Données européennes**

- Registre national suédois (Asking, 2005⁹) : sur-risque de lymphome d'un facteur 2 (IC_{95%} = [1,2 ; 3,4]) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale, et absence d'augmentation de ce risque chez les patients sous anti-TNF α .

- Registre suédois SSATG (Gebrek, 2005)¹⁷ : registre couvrant 90 % des patients traités par infliximab ou étanercept dans une population de 1,3 millions de suédois inclus du 1/02/99 au 31/12/02.

Contrairement au registre national suédois, cette étude a montré un risque de lymphome 11,5 fois (IC_{95%} = [3,7 ; 26,7]) plus important dans les polyarthrites rhumatoïdes traitées par ces anti-TNF α par rapport à une population contrôle de polyarthrite rhumatoïde sans anti-TNF α .

Il n'a pas été fait d'ajustement en fonction de l'activité inflammatoire de la maladie. Dans cette étude, contrairement à ce qui est habituellement rapporté, le risque de lymphome n'est pas augmenté dans la population polyarthrite rhumatoïde traitée par traitements conventionnels, dont le méthotrexate, par rapport à la population générale.

- Observatoire national français RATIO (Mariette, 2006, abstract¹⁸) : observatoire ayant recensé tous les lymphomes apparus sous anti-TNF α à partir de 486 services hospitaliers et de l'ensemble des centres de pharmacovigilance sur une période de 2 ans. Pour chaque cas présent dans le registre, il existe 2 cas témoins, l'un traité par anti-TNF α sans complication, l'autre non traité par anti-TNF α .

Pendant cette période, 16 lymphomes ont été déclarés répartis de la façon suivante :

. en fonction de la pathologie : 11 polyarthrites rhumatoïdes, 2 spondylarthrites ankylosantes, 1 maladie de Crohn, 1 syndrome de Goujerot-Sjögren

. en fonction du traitement : 9 cas avec infliximab, 4 avec adalimumab et 3 avec étanercept.

Cette étude n'a pas mis en évidence de facteur de risque particulier par rapport à la population générale chez les patients traités par anti-TNF α , excepté une légère augmentation de l'incidence des lymphomes hodgkiniens chez l'homme. En estimant le nombre de patients traités par anti-TNF α à environ 30.000 en France entre 2004 et 2005, les Standardised Mortality Ratio étaient de 5,13 (p = 0,20) chez les hommes et 0 (p = 0,39) chez les femmes pour les lymphomes hodgkiniens, de 0,96 (p = 0,93) chez les hommes et de 0,64 (p = 0,39) chez les femmes pour les lymphomes non hodgkiniens.

¹⁶ Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.

¹⁷ Gebrek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.

¹⁸ Mariette X, Tubach F, Ravaud P, Berthelot JM, Proust A, Hermine O *et al.* Lymphomas in patients treated with TNF blockers in the French national prospective RATIO study: 16 cases in 2 years with diversity of the histologic subtypes and no evidence of an increased risk. *Arthritis Rheum* 2006; 54:S328.

Note : à ce jour, il ne peut être tenu compte de ces résultats dans la mesure où ils ont été publiés sous forme de résumé et où les données d'incidence pour chaque anti-TNF α n'ont pas été rapportées à l'exposition.

3.4.2. Risque de tumeurs solides

• **Méta-analyse de Bongartz (2006)**¹⁹ :

Méta-analyse de 9 études randomisées, contrôlées versus placebo, concernant les études menées avec anticorps monoclonaux (infiximab et adalimumab) uniquement. Elle a inclus 3.943 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par infiximab et adalimumab et 1.512 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mis sous placebo.

Il a été identifié un sur-risque d'affection néoplasique avec infiximab et adalimumab par rapport au placebo (OR = 3,3 ; IC_{95%} = [1,2 ; 9,1]), avec 29 cancers (pour 3.192 patients) dans le groupe anticorps monoclonaux et 3 cancers (pour 1.428 patients) dans le groupe placebo.

Ces cancers sont essentiellement des carcinomes cutanés (près de 50 % des cas). Ce sur-risque a été observé pour les fortes doses, à la fois d'infiximab (> 6 mg/kg toutes les 8 semaines) et d'adalimumab (> 40 mg toutes les 2 semaines). En revanche, pour des doses standards, il n'y a pas de sur-risque retrouvé par rapport au placebo (OR = 2,3 ; IC_{95%} = [0,6 ; 8,4]).

Une méta-analyse, par la même équipe, est en cours de réalisation avec les études concernant l'éta nercept.

Note : les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence dans la mesure où il n'a pas été réalisé de test d'hétérogénéité sur l'effet du traitement, d'analyse des biais de publication, de cotation de la qualité des études. Il est à noter que dans 2 études, les patients n'étaient pas en échec au méthotrexate.

• **Données de la FDA**

Okada (2006)²⁰ :

Note : cette référence est une lettre de réponse à la méta-analyse de Bongartz (2006). L'auteur critique la méta-analyse de Bongartz qui n'a pas fait d'ajustement des résultats sur les caractéristiques des patients (sexe, origine ethnique et âge) et redonne les résultats de la méta-analyse faite par la FDA²¹.

La FDA a conclu à une absence de sur-risque néoplasique avec les anti-TNF α :

- infiximab : incidence de 0,65 pour 100 patients-années versus 0,13 pour 100 patients-années dans le groupe témoin avec un risque relatif de 1,00 (IC_{95%} = [0,67 ; 1,43] (toutes indications confondues),
- adalimumab : incidence de 0,7 pour 100 patients-années versus 0,4 pour 100 patients-années dans le groupe témoin avec un risque relatif de 0,97 (IC_{95%} = [0,77 ; 1,20]) (polyarthrite rhumatoïde),
- éta nercept : risque relatif de 0,86 (IC_{95%} = [0,56 ; 1,31]).

• **Les données des registres**

Actuellement, aucun des registres ayant étudié le risque tumoral (Registre national suédois, Registre suédois SSATG, les 3 cohortes nord-américaines combinées) n'a mis en évidence de sur-risque de tumeur solide sous anti-TNF α par rapport à celui de populations de polyarthrites rhumatoïdes appariées.

¹⁹ Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006;295:2275-85.

²⁰ Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. Letter JAMA 2006;296 (18):2201-2

²¹ Surveillance Epidemiology and Ends Results Cancer Statistic Review. <http://seer.cancer.gov/>. Accessed August 4, 2006

3.5. Conclusion

Maintien du traitement et doses observées :

Les deux registres suédois et suisse, ayant évalué chacun un peu plus de 1.100 patients traités par anti-TNF α , sur une période d'environ 6 ans dans les conditions réelles d'utilisation en Suisse et en Suède, font apparaître :

- dans une étude sur deux un maintien du traitement plus long sous étanercept que sous infliximab,
- une absence d'augmentation des doses prescrites d'étanercept au cours du temps, alors qu'une augmentation des doses a été observée avec l'infliximab, ce qui est conforme au RCP de l'infliximab qui prévoit la possibilité d'augmenter les doses au cours du temps,
- pour adalimumab, pas d'augmentation des doses mais le recul sous traitement est limité à moins de 1 an,
- une augmentation des doses de traitement de fond après 1,2 an en association à l'infliximab, en complément de l'augmentation de la dose d'infliximab, contrairement à l'étanercept et l'adalimumab.

Apparition d'anticorps anti-TNF α :

Les données des différents registres (non comparatifs) ont mis en évidence une apparition d'anticorps anti-TNF α avec les 3 anti-TNF α . Dans le cas de l'étanercept, les anticorps n'ont pas été neutralisants, contrairement à ce qui a été observé avec l'adalimumab et l'infliximab. Ces résultats sont conformes aux mentions du RCP de ces médicaments.

La génération d'anticorps neutralisants est un facteur à prendre en compte pour un traitement à moyen et à long terme tant pour son efficacité que pour les doses administrées.

L'apparition des anticorps anti-TNF α a coïncidé avec la diminution des taux circulants d'anti-TNF α , la diminution de l'efficacité et l'augmentation progressive des posologies avec l'infliximab et adalimumab alors que la posologie est restée stable avec l'étanercept. Ces résultats sont attendus et conformes aux mentions du RCP de ces médicaments qui prévoient pour l'adalimumab et l'infliximab une augmentation des posologies en cas de diminution de l'efficacité.

Risque infectieux :

Dans la plupart des études observationnelles ayant étudié le risque infectieux, il a été mis en évidence une augmentation du risque global d'infections bactériennes sévères sous anti-TNF α sans différence entre étanercept, infliximab et adalimumab.

Les données américaines, suédoises, anglaises et françaises suggèrent un moindre risque de tuberculose avec l'étanercept par rapport à l'infliximab. Cependant, les données américaines et françaises (études RATIO) ont montré que les cas de tuberculose avaient été observés uniquement chez des patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie anti-tuberculinique et l'étude de la société espagnole de rhumatologie a montré que des mesures de prévention permettaient de réduire ce risque.

Risque de cancer :

Les différentes études ne permettent pas de conclure à sur-risque éventuel de lymphome dans la population des polyarthrites rhumatoïdes traitées par anti-TNF α .

Aucune donnée ne permet actuellement de suggérer un sur-risque de tumeur solide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF α aux doses usuelles, comparativement aux patients traités par traitements de fond.

Les données européennes et américaines, issues de registres et de méta-analyses, ont montré un risque global de cancers, tous types confondus, non augmenté en dehors des cancers cutanés mélanome et non mélanome.

En conclusion, la portée de ces résultats est limitée, dans la mesure où ils reposent sur des données d'utilisation et des données observationnelles, dont certaines ont été publiées sous forme d'abstract. Dans leur ensemble, ces données n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport aux mentions actuelles du RCP des anti-TNF α et aux recommandations de la HAS sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (septembre 2007), de l'Afssaps sur la prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α (juillet 2005) et de la Société

Française de Rhumatologie sur l'utilisation des anti-TnF α dans la polyarthrite rhumatoïde (mai 2007) (voir le paragraphe 4.2 Place dans la stratégie thérapeutique).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le SMR dans l'indication polyarthrite rhumatoïde n'est pas modifié :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe peu d'alternatives.

La place de cette spécialité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu ou intolérants aux médicaments de fond, dont le méthotrexate, est importante.

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un traitement de fond afin d'induire une rémission de la maladie, prévenir ou ralentir la dégradation articulaire, et éviter ou limiter le handicap ultérieur. Le médicament de fond classique de référence est le méthotrexate en raison de son rapport bénéfice/risque. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers médicaments de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond dont le choix dépend notamment de la présentation clinico-biologique et radiologique de la maladie, et du terrain physiopathologique du malade.

Les anti-TNF α tels que l'éтанercept et l'adalimumab, sont employés seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). L'infliximab doit être employé en association avec un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF α peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état (septembre 2007) :

« Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature permettant de différencier les 3 médicaments disponibles (par ordre alphabétique : adalimumab, étanercept, infliximab) en fonction de l'efficacité clinique ou structurale (grade A). Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin spécialisé en rhumatologie et le patient sur :

- les données actualisées de tolérance : le risque d'infection sévère apparaît similaire à dose recommandée pour les 3 anti-TNF α disponibles, en revanche, le risque de tuberculose (grade C) semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'éтанercept ;
- le terrain, l'observance du patient, l'impossibilité d'utiliser un traitement de fond en association (accord professionnel). »

Concernant le risque de tuberculose, l'Afssaps a émis des recommandations en juillet 2005 « Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF », selon lesquelles il est nécessaire de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active,

de mettre en place un traitement préventif en cas de tuberculose latente ou un traitement curatif en cas de forme active avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α .

Dans ses recommandations sur l'utilisation des anti-TNF α au cours de la polyarthrite rhumatoïde (mai 2007), la Société Française de Rhumatologie (SFR) a également conclu :

« il n'est pas possible de hiérarchiser les molécules anti-TNF α sur l'efficacité.

Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient, sur :

- les données de tolérance disponibles :
 - . le risque d'infection sévère apparaît similaire avec les 3 molécules à doses usuelles
 - . cependant, le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'éta nercept
- les caractéristiques du patient. »

La SFR, consultée en octobre 2007 par la Commission de la Transparence, a confirmé ses recommandations :

« Actuellement, aucune information étayée scientifiquement ne permet à la SFR de préconiser la prescription, en première intention, de telle ou telle molécule, en particulier de l'éta nercept.

Il en est de même des données d'observation concernant la tolérance, bien que certains éléments suggèrent une meilleure tolérance de l'éta nercept, notamment sur le plan infectieux (voir les recommandations actualisées SFR/CRI).

Il n'y a donc pas, à ce jour, d'argument scientifique suffisant pour cibler une première prescription d'anti-TNF α sur telle ou telle molécule. »

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Les données fournies, conformes au RCP actuel d'ENBREL, ne permettent pas de modifier l'avis précédent de la Commission de la Transparence sur la spécialité ENBREL dans son indication polyarthrite rhumatoïde et sur la place des différents anti-TNF α dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.