

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**ENBREL**^{MD}

étanercept

Solution en seringues préremplies, 50 mg/mL

Injection sous-cutanée

Norme de pharmacopée reconnue

Modificateur de la réponse biologique

IMMUNEX CORPORATION
Thousand Oaks, CA 91320, É.-U.

Date de l'approbation initiale :
1^{er} décembre 2000

Distribué par :
AMGEN CANADA INC.
Mississauga, Canada L5N 0A4

Date de révision :
7 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293331

© 2003-2025 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques

05/2025

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	22
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants ..	31
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	33
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	33
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	35
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	35
9.4 Interactions médicament-médicament	35
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1 Mode d'action	36
10.2 Pharmacodynamie	36
10.3 Pharmacocinétique	37
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	38
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	40
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE	40

14	ESSAIS CLINIQUES	40
14.1	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte	40
14.2	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	51
14.3	Rhumatisme psoriasique chez l'adulte	53
14.4	Spondylarthrite ankylosante	57
14.5	Psoriasis en plaques chez l'adulte	61
14.6	Psoriasis en plaques chez l'enfant	66
15	MICROBIOLOGIE	69
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	69
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	73
	Seringue préremplie jetable	73
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	86
	Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick ^{MD}	86

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENBREL est indiqué pour :

- le traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, induire une réponse clinique marquée, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Le traitement par ENBREL peut être instauré en association avec le méthotrexate (MTX) chez les adultes ou être utilisé seul;
- atténuer les signes et les symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui n'ont pas réagi de façon satisfaisante à au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). L'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans;
- atténuer les signes et les symptômes associés à la détérioration structurale provoquée par les poussées évolutives du rhumatisme psoriasique, inhiber la progression de ces lésions et améliorer la fonction physique chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique. ENBREL peut être associé au méthotrexate chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement au méthotrexate seul;
- réduire les signes et les symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante;
- traiter les adultes atteints d'une forme chronique, modérée ou grave, de psoriasis en plaques dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie;
- traiter les enfants âgés de 4 à 17 ans qui sont atteints d'une forme chronique grave de psoriasis en plaques et dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie. Les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit dans le groupe des 4 à 6 ans sont limitées.

Une amélioration peut se manifester après seulement une semaine de traitement par ENBREL chez les adultes, dans les deux premières semaines chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique, et dans les quatre premières semaines chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques. L'effet du médicament culmine généralement en moins de trois mois, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et persiste ensuite tout au long du traitement. Certains patients voient leur état s'améliorer encore davantage après trois mois de traitement par ENBREL.

En règle générale, l'arrêt du traitement par ENBREL s'est soldé par la réapparition des symptômes arthritiques au cours du mois suivant. Dans les essais cliniques ouverts, la reprise du traitement chez des adultes ayant cessé de prendre ENBREL pendant 18 mois au maximum a produit une réponse de la même ampleur que celle observée chez les sujets ayant reçu ENBREL sans interruption. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, la reprise du traitement après un arrêt pouvant atteindre quatre mois a également donné lieu à une réponse favorable.

1.1 Enfants

L'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

ENBREL est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins un ARMM ainsi que chez les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de la forme chronique du psoriasis en plaques dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie. Les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit dans le traitement du psoriasis en plaques chez le groupe des 4 à 6 ans sont limitées (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

1.2 Personnes âgées

Quatre cent quatre-vingts patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Étant donné que les personnes âgées sont plus sensibles et prédisposées aux infections, il faut les traiter en faisant preuve de prudence (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ENBREL est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.
- ENBREL est contre-indiqué chez les patients présentant ou risquant de présenter une sepsie, notamment les patients porteurs du VIH ou présentant une immunodépression.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes	
Infections	
<ul style="list-style-type: none">• De graves infections entraînant l'hospitalisation ou la mort, y compris une sepsie, la tuberculose (TB), des infections fongiques envahissantes et d'autres infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités par des anti-TNF, y compris ENBREL. La tuberculose pourrait être causée par une infection latente réactivée ou par une nouvelle infection.• Toute infection évolutive, que ce soit la tuberculose ou d'autres infections chroniques ou localisées, exclut la mise en route d'un	

traitement par ENBREL. L'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie commande l'arrêt du traitement par ENBREL.

- **Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent d'administrer ENBREL à des patients ayant des antécédents d'infections récidivantes ou latentes, comme la TB, ou à des patients atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.**
- **Avant de commencer un traitement par ENBREL, il faut déterminer si les patients présentent une TB évolutive ou latente. Lorsque la TB latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par ENBREL.**
- **Pendant et après le traitement par ENBREL, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes).**

Cancers

- **Des cas de lymphomes et d'autres cancers, dont certains d'issue fatale, ont été signalés chez des enfants et des adolescents traités par un antagoniste du TNF, incluant ENBREL (pour des renseignements détaillés, voir la section Cancers, Enfants ci-dessous).**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par ENBREL (étanercept) doit être encadré et supervisé par un médecin qui connaît suffisamment bien la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis en plaques et qui s'est parfaitement familiarisé avec le bilan d'efficacité et d'innocuité du produit. Les patients ne peuvent s'auto-injecter ce médicament que s'ils ont l'accord de leur médecin et à condition de pouvoir bénéficier, au besoin, d'un suivi médical. Ils devront avoir appris à mesurer et à s'injecter correctement la dose qui leur convient.

La seringue préremplie et l'auto-injecteur prérempli ENBREL ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Généralités

La dose de 50 mg doit être administrée en une seule injection sous-cutanée. La dose de 50 mg peut également être administrée en deux injections sous-cutanées de 25 mg.

Si ENBREL est administré en deux injections de 25 mg chez les adultes ou les enfants, les deux injections doivent être données soit une fois par semaine le même jour ou à trois ou quatre jours d'écart.

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante

La posologie d'ENBREL recommandée pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante est de 50 mg par semaine. Il est possible de poursuivre la prise de méthotrexate, de glucocorticoïdes, de salicylés, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'analgésiques durant le traitement par ENBREL. Comme une étude portant sur l'administration de 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde semble indiquer une incidence plus élevée d'effets indésirables alors que les taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) sont similaires, les posologies supérieures à 50 mg par semaine ne sont pas recommandées.

Adultes atteints de psoriasis en plaques

La dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes atteints de psoriasis en plaques est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Par la suite, il convient d'administrer la dose d'entretien de 50 mg par semaine. Une dose d'entretien de 50 mg administrée deux fois par semaine s'est également révélée efficace.

Enfants (atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis en plaques)

ENBREL doit être administré par un adulte responsable ou sous la surveillance d'un tel adulte.

La posologie d'ENBREL recommandée chez les enfants âgés de 4 à 17 ans présentant une poussée évolutive d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou de psoriasis en plaques est de 0,8 mg/kg/semaine (maximum de 50 mg par semaine). La seringue ou l'auto-injecteur SureClick^{MD} préremplis à 50 mg peuvent être utilisés pour les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus.

Dans les cas d'arthrite juvénile idiopathique, il est possible de poursuivre la prise de glucocorticoïdes, d'AINS et d'analgésiques durant le traitement par ENBREL.

L'administration concomitante de méthotrexate et l'administration de plus fortes doses d'ENBREL n'ont pas été étudiées chez les enfants.

4.4 Administration

Préparation de la solution d'ENBREL présentée en seringues préremplies jetables ou en auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD}

Laisser ENBREL atteindre la température ambiante (compter de 15 à 30 minutes environ) avant d'injecter le médicament. NE PAS enlever la gaine qui recouvre l'aiguille de la seringue préremplie ou le capuchon de l'auto-injecteur SureClick^{MD} tant que le médicament n'a pas atteint la température ambiante.

Avant de l'administrer, inspecter visuellement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur. Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Ce n'est pas inhabituel dans le cas d'une solution de protéine. Ne pas l'injecter si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères.

4.5 Dose oubliée

Il faut conseiller aux patients qui oublient de prendre une dose d'ENBREL de s'injecter leur dose dès qu'ils se rendent compte de leur oubli, puis de prendre la dose suivante selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'ENBREL n'a pas été établie chez l'être humain. Des études de toxicologie ont été menées chez le singe avec des doses allant jusqu'à 30 fois la dose administrée chez l'être humain, mais aucun signe de toxicité limitant la dose n'en est ressorti. Aucune toxicité limitante n'a été observée durant les essais cliniques portant sur ENBREL. Dans le cadre d'une étude consacrée à l'endotoxémie, des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/m² ont été administrées par voie intraveineuse (i.v.) à 32 volontaires en bonne santé (25 sujets masculins et 7 sujets féminins) sans qu'aucun signe de toxicité limitante n'ait pu être mis en évidence. La plus forte dose évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a consisté en une seule dose d'attaque de 32 mg/m² administrée par voie intraveineuse suivie de doses de 16 mg/m² (~ 25 mg) administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans un essai portant sur la polyarthrite rhumatoïde, un patient s'est administré, par erreur, 62 mg d'ENBREL par voie sous-cutanée deux fois par semaine durant trois semaines sans éprouver d'effets indésirables.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.-c.)	Solution stérile injectable : seringues préremplies à 50 mg/mL (0,51 mL [†] et 0,98 mL par seringue) et auto-injecteurs à 50 mg/mL (0,98 mL)	Solution injectable : chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, saccharose et eau pour préparations injectables, USP.

[†] Les seringues préremplies de 0,51 mL ne sont pas commercialisées au Canada.

Les **seringues préremplies jetables ENBREL** sont présentées en doses de 25 mg* (0,51 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). La seringue préremplie d'ENBREL ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Les **auto-injecteurs SureClick^{MD} ENBREL** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL). L'auto-injecteur SureClick^{MD} ENBREL ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Les seringues préremplies et les auto-injecteurs sont destinés à l'administration par injection sous-cutanée.

La solution d'ENBREL est limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation et son pH se situe à $6,3 \pm 0,2$. Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Chaque seringue préremplie jetable d'ENBREL et chaque auto-injecteur SureClick^{MD} contiennent :

une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL renfermant 1 % de saccharose, 120 mM de chlorure de sodium, 25 mM de chlorhydrate de L-arginine et de l'eau pour préparations injectables, USP.

Les seringues préremplies jetables ENBREL à 25 mg* et à 50 mg et les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD} ENBREL à 50 mg sont présentés en boîtes de quatre seringues ou de quatre auto-injecteurs avec des aiguilles de calibre 27, de 1,25 cm (0,5 po) de longueur. Une boîte de remplacement contenant une seule seringue ou un seul auto-injecteur est disponible en cas de besoin.

L'administration du contenu d'une seringue préremplie de solution d'ENBREL à 50 mg ou d'un auto-injecteur SureClick^{MD} prérempli de solution d'ENBREL à 50 mg procure une dose équivalant à celle fournie par deux seringues préremplies à 25 mg*.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

Infections graves et opportunistes

Des infections graves attribuables à divers agents pathogènes, dont bactéries, mycobactéries, mycètes envahissants, virus, parasites (y compris protozoaires) ou autres agents pathogènes opportunistes, ont été signalées chez des patients recevant des antagonistes du TNF. Certaines de ces infections ont été mortelles. Des cas de tuberculose, d'histoplasmosse, d'aspergillose, de blastomycose, de candidose, de coccidioïdomycose, de légionellose, de listériose et de pneumocystose ont été rapportés (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Infections). L'infection se présentait souvent sous forme disséminée plutôt que localisée. Un bon nombre des infections graves sont survenues chez des patients

*Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, un facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, était susceptible de les prédisposer aux infections.

Toute infection évolutive, y compris les infections localisées importantes sur le plan clinique, exclut la mise en route d'un traitement par ENBREL. Il faut sopeser les risques et les avantages avant d'entreprendre le traitement chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récidivante;
- ayant été exposés à la tuberculose;
- ayant déjà eu une infection opportuniste;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycoses, telles l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose;
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.

Des cas de réactivation de la tuberculose ou de nouvelle infection tuberculeuse ont été observés chez des patients recevant ENBREL, y compris chez ceux ayant déjà reçu un traitement contre la tuberculose latente ou évolutive. Il faut évaluer les patients en fonction des facteurs de risque énoncés dans les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et leur faire subir un test de dépistage de la tuberculose latente avant d'entreprendre le traitement par ENBREL et pendant le traitement si nécessaire. Il faut rappeler le risque d'obtenir de faux négatifs avec l'intradermoréaction à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Le traitement par ENBREL ne doit pas être instauré lorsque la tuberculose évolutive est diagnostiquée. Lorsque la tuberculose latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par ENBREL. Dans ce cas, le rapport risque-avantage du traitement par ENBREL doit être soigneusement évalué. Il faut également envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement par ENBREL chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou évolutive et pour lesquels on ne peut confirmer qu'un traitement adéquat a été administré, ainsi que chez les patients ayant obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose latente mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Il est recommandé de consulter un médecin possédant une expertise dans le traitement de la tuberculose afin de déterminer s'il convient d'entreprendre un traitement antituberculeux dans le cas d'un patient en particulier.

Pendant et après le traitement par ENBREL, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs. Les épreuves de dépistage de la tuberculose latente peuvent donner des résultats faussement négatifs pendant un traitement par ENBREL.

L'apparition d'une nouvelle infection au cours du traitement par ENBREL doit éveiller de forts soupçons de tuberculose, en particulier dans le cas de patients ayant déjà voyagé, récemment ou non, dans des pays où il existe une prévalence

élevée de tuberculose, ou ayant été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive.

L'histoplasmosse ainsi que d'autres infections fongiques envahissantes ne sont pas toujours correctement diagnostiquées chez les patients qui prennent des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, ce qui peut avoir pour conséquence de retarder l'administration d'un traitement approprié et a parfois entraîné la mort. Chez les patients qui résident ou voyagent dans des régions où les mycoses sont à l'état endémique, il faut soupçonner la présence d'une infection fongique envahissante en cas d'apparition d'une maladie systémique grave. On peut entreprendre un traitement antifongique empirique approprié pendant la réalisation du bilan diagnostique. Les épreuves de dépistage de l'histoplasmosse fondées sur la recherche d'antigènes et d'anticorps peuvent donner des résultats négatifs chez certains patients atteints d'une infection évolutive. Lorsque cela est possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après consultation d'un médecin détenant une expertise dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, en tenant compte à la fois des risques d'infection fongique grave et des risques associés au traitement antifongique.

L'apparition d'une infection grave ou d'une sepsie commande l'arrêt du traitement par ENBREL. Il faut surveiller de près les patients qui présentent une nouvelle infection pendant le traitement par ENBREL, procéder rapidement à un bilan diagnostique complet selon ce qui est approprié dans les cas d'immunosuppression, et entreprendre le traitement antimicrobien qui s'impose.

Selon des études de pharmacovigilance portant sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas de sepsie ont également été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (0,8 %).

Généralités

L'administration parentérale de tout produit biologique doit être assortie de toutes les précautions appropriées au cas où une réaction allergique ou indésirable surviendrait. Des réactions allergiques associées à l'administration d'ENBREL ont été signalées chez moins de 2 % des sujets lors des essais cliniques. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut cesser immédiatement d'administrer ENBREL et instaurer un traitement approprié.

Traitement concomitant par ENBREL et anakinra

Lors des essais cliniques, des cas graves d'infections et de neutropénie ont été observés lors de l'administration concomitante d'anakinra et d'ENBREL, sans aucun bienfait supplémentaire par rapport à une monothérapie par ENBREL. Étant donné la nature des événements indésirables observés lors du traitement associant ENBREL et l'anakinra, il n'est pas recommandé d'administrer ENBREL en concomitance avec l'anakinra (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept a entraîné une incidence accrue d'événements indésirables graves et n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques. L'association d'ENBREL à

l'abatacept n'est pas recommandée (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Passage d'un ARMM biologique à un autre

Lors du passage d'un agent biologique à un autre, il faut continuer de surveiller les signes d'infection.

Intervention chirurgicale

Les données sur l'innocuité des interventions chirurgicales chez les patients traités par ENBREL sont limitées. La demi-vie d'ENBREL doit être prise en considération lors de la planification d'une intervention chirurgicale. Si un patient qui prend ENBREL doit être opéré, il faut le suivre étroitement afin de dépister toute infection et prendre les mesures nécessaires, le cas échéant.

Granulomatose avec polyangéite

Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo portant sur 180 patients atteints de granulomatose avec polyangéite, l'ajout d'ENBREL au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide, du méthotrexate et des corticostéroïdes) n'a pas augmenté l'efficacité de celui-ci. Les sujets traités par ENBREL ont eu plus de cancers non cutanés que ceux qui avaient reçu le placebo. Le rôle d'ENBREL dans l'apparition de ces cancers est incertain, car les deux groupes de sujets de l'étude présentaient des différences, notamment en ce qui concerne l'âge, la durée de la maladie et l'utilisation de cyclophosphamide. L'administration d'ENBREL à des patients traités par des agents immunodépresseurs pour une granulomatose avec polyangéite n'est pas recommandée. L'utilisation d'ENBREL n'est pas recommandée non plus chez des patients recevant un traitement concomitant par le cyclophosphamide.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude animale de longue durée n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène d'ENBREL ou son effet sur la fécondité. Les études de mutagenèse réalisées *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucune activité mutagène.

Appareil cardiovasculaire

Deux essais cliniques de grande envergure (2 048 patients) ayant servi à évaluer l'utilisation d'ENBREL dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont été interrompus avant la date prévue en raison d'un manque d'efficacité. Au cours de l'un de ces deux essais, il semblait y avoir eu aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) modérée ou grave (classes III et IV de la New York Heart Association [NYHA]) qui étaient traités par ENBREL, par rapport aux sujets recevant un placebo.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas d'aggravation d'une ICC, avec ou sans facteurs déclencheurs reconnaissables, chez des patients traités par ENBREL. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils administrent ENBREL à des patients qui sont également atteints d'ICC, en particulier des classes III et IV de la NYHA.

Système endocrinien et métabolisme

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés à la suite de l'instauration du traitement par ENBREL chez des patients recevant des médicaments antidiabétiques, ce qui a nécessité une réduction de la dose des médicaments antidiabétiques chez certains de ces patients.

Appareil digestif

Des cas de maladie intestinale inflammatoire ont été signalés chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui étaient traités par ENBREL. Ce médicament n'est pas efficace pour le traitement de la maladie intestinale inflammatoire.

Dans les segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL concernant toutes les indications, tant chez les enfants que chez les adultes, la fréquence estimée d'événements associés à la maladie intestinale inflammatoire était de 0,37 % chez les sujets traités par l'éтанercept, soit le double de la fréquence observée chez les sujets recevant un placebo ou un traitement de référence, qui était de 0,19 %.

Troubles hématologiques

De rares cas (moins de un patient traité sur mille) de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie et de pancytopénie (y compris l'anémie aplasique), dont certains ont connu une issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par ENBREL. Certains des cas de pancytopénie sont survenus dès la deuxième semaine du traitement. Le lien de causalité avec le traitement par ENBREL n'a pas été établi. Même si la majorité des patients ayant présenté une pancytopénie étaient exposés ou avaient été récemment exposés à d'autres agents antirhumatismaux associés à une dépression médullaire (comme le méthotrexate, le léflunomide, l'azathioprine et le cyclophosphamide), tel n'était pas le cas pour certains d'entre eux. Bien qu'il n'ait pas été possible de cerner un groupe particulièrement vulnérable, la prudence est de mise dans le cas des patients traités par ENBREL qui présentent des antécédents d'anomalies hématologiques notables. Tous les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes évoquant une dyscrasie sanguine ou une infection (p. ex., une fièvre persistante, des ecchymoses, des saignements ou un teint pâle) pendant leur traitement. La confirmation d'une anomalie hématologique importante doit inciter à envisager l'arrêt du traitement par ENBREL.

Des patients ayant reçu un traitement par l'anakinra et par l'éтанercept (3/139, 2 %) ont manifesté une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles [NAN] inférieur à $1 \times 10^9/L$). Pendant qu'il présentait une neutropénie, l'un de ces patients a fait une cellulite qui a cédé à une antibiothérapie.

Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques

Réactivation du virus de l'hépatite B

La réactivation de l'hépatite B chez des patients antérieurement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et ayant reçu un traitement concomitant par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL dans de très rares cas, a été signalée. Dans la majorité des cas, les patients recevaient aussi d'autres médicaments immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine et des corticostéroïdes. Les antagonistes du TNF ne sont pas les seuls médicaments susceptibles de provoquer une réactivation de l'hépatite B; le même phénomène a été signalé après la prise d'autres médicaments immunosuppresseurs. Aucune relation de cause à effet directe entre ces cas et les antagonistes du TNF n'a donc été établie. Les patients doivent subir une épreuve de détection du VHB avant la mise en route d'un traitement par un antagoniste du TNF. Pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les patients qui ont déjà été infectés par le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de déceler les signes et les symptômes d'une infection évolutive au VHB.

Utilisation chez les patients atteints d'une hépatite alcoolique modérée ou grave

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent ENBREL à des patients atteints d'hépatite alcoolique modérée ou grave. Au cours d'une étude menée auprès de 48 patients hospitalisés ayant reçu ENBREL ou un placebo pour une hépatite alcoolique modérée ou grave, le taux de mortalité des patients traités par ENBREL était similaire à celui des patients ayant reçu le placebo après un mois, mais était significativement plus élevé après six mois. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer ENBREL pour le traitement des patients atteints d'hépatite alcoolique.

Système immunitaire

Immunodépression et immunocompétence

Il est possible que les antagonistes du TNF, y compris ENBREL, affaiblissent les défenses de l'hôte contre les infections et les cancers, puisque le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires. Lors d'une étude menée chez 49 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ENBREL, aucun signe d'inhibition de l'hypersensibilité retardée, de réduction des taux d'immunoglobulines, ou de changement dans les effectifs des populations de cellules effectrices n'a été observé. Le rôle d'ENBREL dans l'apparition et l'évolution de certains cancers et de certaines infections évolutives ou chroniques n'a pas été entièrement élucidé. L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL n'ont pas été évaluées chez des patients présentant une immunodépression ou une infection chronique.

Vaccinations

Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant (notamment le vaccin anti-amyotrophie, le vaccin BCG [bacille de Calmette et Guérin], le vaccin antirubéoleux, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin anticholérique, le vaccin antityphoïdique et le vaccin contre la varicelle) pendant un traitement par ENBREL. Les patients qui prennent ENBREL peuvent recevoir des vaccins pendant leur traitement, sauf des vaccins vivants. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant chez les patients traités par ENBREL.

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent ENBREL. La plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par ENBREL qui ont reçu un vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique ont présenté une réaction immunitaire efficace déclenchée par les lymphocytes B, mais les concentrations en agrégats ont été relativement plus faibles et les patients ont été moins nombreux à doubler leurs titres que les personnes qui n'avaient pas reçu ENBREL. L'importance de ce phénomène sur le plan clinique est inconnue. Dans une étude portant sur 205 adultes atteints de rhumatisme psoriasique, la réponse immunitaire humorale (anticorps) au vaccin à base de polysaccharide pneumococcique était similaire chez les patients qui recevaient un placebo ou ENBREL pour les antigènes suivants : 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

Si possible, les enfants devraient recevoir tous les vaccins prescrits aux enfants de leur âge conformément aux directives en vigueur avant de commencer un traitement par ENBREL. Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont présenté une varicelle et des signes et symptômes de méningite lymphocytaire bénigne, dont ils se sont remis sans séquelles. Il est recommandé de suspendre temporairement le traitement par ENBREL chez les patients fortement exposés au virus de la varicelle et d'envisager un traitement prophylactique par immunoglobulines de varicelle-zona.

Auto-immunité

Le traitement par ENBREL peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, en de rares occasions, il peut provoquer l'apparition d'un syndrome pseudolupique ou d'une hépatite auto-immune qui peut disparaître après le retrait d'ENBREL. Si un patient présente des signes et des symptômes évoquant un syndrome pseudolupique ou une hépatite auto-immune à la suite d'un traitement par ENBREL, il convient d'interrompre l'administration de ce produit et d'évaluer soigneusement son état.

Cancers

Lymphomes

Dans les segments contrôlés des essais cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, un nombre plus élevé de cas de lymphome a été observé parmi les patients traités par ces agents que parmi les témoins. Dans les segments contrôlés et ouverts des essais cliniques sur ENBREL menés auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, le taux de lymphome a été de 0,10 cas par 100 années-patients. Ce nombre est trois fois plus élevé que celui attendu dans la population générale. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis en plaques, particulièrement ceux qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposés de façon prolongée à des traitements immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteints de lymphomes (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois).

Après la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique, une forme rare de lymphome T qui a une évolution très agressive et est habituellement fatale, ont été signalés chez des patients traités par un antagoniste du TNF. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu des immunosuppresseurs, soit de l'azathioprine et/ou de la mercaptopurine (6-MP), en concomitance avec un antagoniste du TNF, soit au moment du diagnostic ou antérieurement.

Leucémie

Après la commercialisation, des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'administration d'antagonistes du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications ont été signalés. Même s'ils ne reçoivent aucun antagoniste du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde risquent davantage de présenter une leucémie (environ 2 fois plus) que la population générale.

Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 2 890 patients témoins (0 %). La durée du traitement témoin a varié de 3 à 48 mois.

Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, le taux de leucémie observé a été de 0,03 cas par 100 années-patients (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Cancers**).

Autres cancers

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, aucune différence n'a été notée entre les groupes sous ENBREL et les

groupes témoins quant au taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition au traitement, lors des segments contrôlés des essais cliniques portant sur toutes les indications. L'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais cliniques a permis de démontrer que le type et le nombre de cancers étaient semblables à ceux auxquels on s'attend dans la population générale, d'après la base de données du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), et qu'il n'y avait aucune augmentation de la fréquence avec le temps.

Le rôle que pourrait jouer le traitement par ENBREL dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes est inconnu (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Cancers**).

Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques

Des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL. Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, le taux de mélanomes observé a été de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique), le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 années-patients chez les patients traités par ENBREL comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients chez les patients témoins. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de patients adultes atteints de psoriasis en plaques, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-patients chez les patients traités par ENBREL par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients chez les patients témoins (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Cancers**). Depuis la commercialisation, de très rares cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par ENBREL.

Les facteurs de risque de mélanome ou de cancer de la peau non mélanique sont les suivants : exposition cumulative aux rayons ultraviolets, âge avancé, sexe masculin, teint pâle, antécédents de coup de soleil grave ou de cancer de la peau, usage du tabac et agents immunodépresseurs. Il faut effectuer des examens de la peau à intervalles réguliers chez tous les patients présentant un risque accru de cancer de la peau.

Enfants

Des cas de cancers, parfois d'issue fatale, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes (âgés de 22 ans ou moins) qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, incluant ENBREL, à l'âge de 18 ans ou moins. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de diverses sources, incluant des registres et des rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes, incluant des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Cependant, aucun cas de lymphome T hépatosplénique n'a été signalé chez les patients traités par ENBREL. Les autres cas consistaient en divers types de cancers, incluant des cancers rares habituellement associés à l'immunosuppression et des cancers qui ne sont habituellement pas observés chez les enfants et les adolescents. Environ la moitié de ces cancers sont apparus chez des patients traités pour une maladie intestinale inflammatoire et environ le tiers, chez des patients traités pour l'arthrite juvénile idiopathique. Les cancers sont survenus après une durée médiane de traitement de 30 mois (min.-max. : 1-84 mois). La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance.

Lors d'essais cliniques menés auprès de 1 154 patients traités par ENBREL (ce qui représente 2 039 années-patients de traitement), aucun cancer ni lymphome ou cancer de la peau non mélanique n'a été signalé.

Système nerveux

Le traitement par des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, a été associé à de rares cas d'apparition ou d'exacerbation de troubles du système nerveux central, y compris des troubles démyélinisants, certains d'entre eux se manifestant par des changements de l'état mental, d'autres étant associés à une invalidité permanente, de même que des troubles démyélinisants du système nerveux périphérique. De rares cas de myélite transverse, de névrite optique et de troubles convulsifs nouveaux ou exacerbés ont été constatés dans le cadre de traitements par ENBREL. De très rares cas évocateurs du syndrome de Guillain et Barré ont été signalés dans le cadre de traitements par ENBREL depuis la commercialisation du médicament. Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer le traitement par ENBREL chez des patients atteints de sclérose en plaques, mais d'autres antagonistes du TNF administrés à de tels patients ont été associés à une augmentation de l'activité de cette maladie. La prescription d'ENBREL à un patient atteint d'un trouble démyélinisant, préexistant ou d'apparition récente, touchant le système nerveux central ou périphérique exige la prudence. Il serait justifié d'envisager l'arrêt du traitement si une démyélinisation du système nerveux central confirmée survenait chez un patient traité par ENBREL.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ENBREL traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de femmes traitées par ENBREL pendant la grossesse. Les répercussions cliniques de cette exposition sont inconnues; toutefois, les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons au cours des 16 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose d'ENBREL à la mère est généralement déconseillée.

Données chez l'humain

Les données provenant d'études d'observation qui ont été publiées au sujet de la prise d'éтанercept pendant la grossesse n'appuient pas de manière fiable l'existence d'un lien entre l'éтанercept et des anomalies congénitales majeures.

La tenue, par l'Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) – un organisme de spécialistes de l'information en tératologie –, d'un registre de nature prospective portant sur une cohorte de femmes enceintes aux États-Unis et au Canada de 2000 à 2012 a permis de comparer les risques d'anomalies congénitales majeures chez les nouveau-nés vivants de femmes atteintes d'une maladie rhumatismale ou de psoriasis et ayant pris de l'éтанercept pendant le premier trimestre de la grossesse. Les proportions d'anomalies congénitales majeures chez les nouveau-nés vivants du groupe exposé à l'éтанercept (N = 319) et ceux d'une cohorte malade non exposée à l'éтанercept (N = 144) étaient respectivement de 9,4 % et de 3,5 %. Aucune tendance n'a été mise en évidence en ce qui concerne les anomalies congénitales majeures ou mineures.

Une étude scandinave a été menée afin de comparer le risque d'anomalie congénitale majeure chez les nouveau-nés vivants de femmes atteintes d'une maladie inflammatoire

chronique et exposées à un antagoniste du TNF en début de grossesse. Les données concernant ces femmes provenaient de registres danois (2004-2012) et suédois (2006-2012) sur la santé de la population. Les proportions d'anomalies congénitales majeures chez les nouveau-nés vivants dans les cohortes de femmes exposées à l'éтанercept (N = 344) et de femmes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique non exposées à l'éтанercept (N = 21 549) étaient respectivement de 7,0 % et de 4,7 %.

Dans l'ensemble, bien que le registre OTIS et l'étude scandinave aient tous deux montré une proportion plus importante d'anomalies congénitales dans le groupe de femmes exposées à l'éтанercept que dans celui de femmes malades non exposées à l'éтанercept, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des lacunes des deux études et de l'absence de tendance observée quant aux anomalies congénitales.

Données chez l'animal

Des études portant sur le développement embryofœtal et l'administration d'éтанercept durant la période d'organogenèse, soit du 6^e au 20^e jour de gestation chez des rates gravides et du 6^e au 18^e jour de gestation chez des lapines gravides, n'ont pas mis en évidence de malformation fœtale ni d'embryotoxicité chez les rats ou les lapereaux et ce, à des doses ayant permis l'atteinte d'une exposition générale correspondant respectivement à 48 et à 58 fois l'exposition au médicament chez des patients recevant 50 mg d'ENBREL 1 fois par semaine (selon l'ASC pour des doses administrées par voie sous-cutanée allant jusqu'à 30 mg/kg par jour chez la rate et à 40 mg/kg par jour chez la lapine). Par ailleurs, une étude sur le développement périnatal et postnatal au cours de laquelle des rates gravides ont reçu de l'éтанercept durant l'organogenèse et plus tard pendant la gestation, soit du 6^e au 21^e jour, des doses ayant permis l'atteinte d'une exposition correspondant à 48 fois l'exposition au médicament chez des patients recevant 50 mg d'ENBREL 1 fois par semaine (selon l'ASC pour des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour par voie sous-cutanée chez la rate) n'ont eu aucun effet sur le développement des rats jusqu'au 4^e jour suivant la naissance.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Selon des données limitées provenant de publications médicales, l'éтанercept se retrouve en faible quantité dans le lait maternel humain, et son absorption par le nourrisson allaité est minime. Il n'existe pas de données concernant les effets de l'éтанercept sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Il faut tenir compte tant du développement du nourrisson et des bienfaits de l'allaitement sur sa santé que du besoin d'ENBREL pour l'état clinique de la mère, sans oublier les effets indésirables possibles du médicament ou de la maladie sous-jacente de la mère pour l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

ENBREL est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins un ARMM ainsi que dans le traitement de la forme chronique grave du psoriasis en plaques chez les patients âgés de 4 à 17 ans dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie. Les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit chez les patients atteints de psoriasis en plaques sont limitées pour le groupe des 4 à 6 ans.

Selon des rapports de pharmacovigilance portant sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas de sepsie ont également été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (0,8 %). Les effets à long terme du traitement par ENBREL sur la

maturation et le développement du squelette, du comportement, de la fonction cognitive, des organes sexuels et du système immunitaire des enfants sont inconnus.

Selon les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'ENBREL et de méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants étaient atteints d'une forme grave de la maladie puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, le lien entre cette augmentation et le traitement ou la maladie elle-même demeure incertain.

ENBREL a été évalué auprès de 69 enfants âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire présentant des poussées évolutives modérées ou graves.

ENBREL n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.

De plus, ENBREL a été évalué auprès de 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave dans le cadre d'une étude de 48 semaines contrôlée par placebo, qui a été suivie d'une étude de prolongation ouverte à laquelle ont participé 182 de ces enfants et qui a duré jusqu'à 264 semaines additionnelles. Les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit sont limitées pour le groupe des 4 à 6 ans. Seulement 12 patients de ce groupe d'âge ont été évalués sur ces plans.

7.1.4 Personnes âgées

Quatre cent quatre-vingts patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Au cours des essais contrôlés portant sur le psoriasis en plaques, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu soit ENBREL, soit un placebo, pendant les trois premiers mois de traitement. La fréquence des événements indésirables graves chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Au cours d'essais ouverts de longue durée portant sur le psoriasis en plaques, les événements indésirables non infectieux graves étaient peu courants, et la fréquence des événements ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par ENBREL. Bien que les données d'essais de longue durée sur les patients âgés de 65 ans ou plus soient limitées, les événements indésirables, y compris les événements indésirables graves, sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables**).

Une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées ne peut pas être exclue. La prédisposition des personnes âgées aux infections justifie une plus grande prudence.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques

ENBREL a été évalué dans des études menées auprès de 1 442 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et suivis pendant plus de 6 ans, dont 225 pendant plus de 10 ans. ENBREL a été étudié chez 169 adultes atteints de rhumatisme psoriasique suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois, 222 patients atteints de spondylarthrite ankylosante suivis pendant une période allant jusqu'à 48 mois dans certains cas et 1 864 patients adultes atteints de psoriasis en plaques suivis pendant une période pouvant atteindre 36 mois. Depuis sa commercialisation, ENBREL compte plus de quatre millions d'années-patients d'exposition.

Dans les études contrôlées par placebo, des événements indésirables graves sont apparus chez 4 % des 349 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant ENBREL et 5 % des 152 patients recevant un placebo. Dans une étude ultérieure (l'étude III), des événements indésirables graves sont survenus à une fréquence de 6 % chez les 415 patients traités par ENBREL, contre 8 % chez les 217 patients traités par le méthotrexate. Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a signalé aucun événement indésirable grave nouveau ou imprévu. Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, des événements indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4 % chez les 101 patients traités par ENBREL, contre 4 % des 104 patients ayant reçu un placebo.

Au cours des essais contrôlés réalisés sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu ENBREL et de ceux ayant reçu le placebo pendant les trois premiers mois de traitement. Toutefois, la fréquence des événements indésirables graves survenant chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. a été plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes.

Au cours d'essais ouverts de longue durée portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, les événements indésirables non infectieux graves étaient peu courants, et la fréquence ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par ENBREL. Bien que les données d'essais de longue durée sur les patients âgés de 65 ans ou plus soient limitées, les événements indésirables, y compris les événements indésirables graves, sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s.

Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde participant aux essais contrôlés par placebo, aux essais contrôlés avec médicament actif et aux essais ouverts sur ENBREL, les infections et les cancers étaient les événements indésirables graves les plus fréquents. Les autres événements indésirables graves qui ont été peu courants dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques sont énumérés ci-dessous, selon les différentes parties de l'organisme :

Appareil	cardiomyopathie, évanouissement, insuffisance
cardiovasculaire :	cardiaque, hypertension, hypotension, infarctus du

	myocarde, ischémie myocardique, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite
Appareil digestif :	cholécystite, diarrhée, ulcère œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, appendicite
Troubles généraux :	trouble de la cicatrisation, asthénie
Systèmes hématopoïétique et lymphatique :	adénopathie, syndrome myélodysplasique, lymphadénite granulomateuse nécrosante
Foie :	trouble hépatique, stéatose hépatique
Appareil locomoteur :	bursite, fistule, pseudarthrose, polymyosite
Système nerveux :	anxiété, ischémie cérébrale, convulsions, dépression, sclérose en plaques
Appareil respiratoire :	asthme, dyspnée, embolie pulmonaire, sarcoïdose
Peau :	aggravation du psoriasis
Appareil génito-urinaire :	glomérulonéphropathie membraneuse, calculs rénaux

Dans un essai contrôlé et à répartition aléatoire, 51 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu ENBREL à raison de 50 mg deux fois par semaine et 25 autres à raison de 25 mg deux fois par semaine. Les événements indésirables graves suivants ont été observés dans le groupe traité par la dose de 50 mg deux fois par semaine : saignements gastro-intestinaux, hydrocéphalie normotensive, convulsions et accident vasculaire cérébral. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans le groupe ayant reçu la dose de 25 mg.

Dans les essais contrôlés, la proportion de sujets qui ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables a été d'environ 4 % dans les groupes ENBREL et placebo. La vaste majorité de ces patients avaient reçu la dose recommandée de 25 mg administrée deux fois par semaine par voie sous-cutanée. Lors des études réalisées sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, ENBREL était administré par voie sous-cutanée à raison de 25 mg une ou deux fois par semaine et de 50 mg une ou deux fois par semaine. Selon les résultats de trois études contrôlées par placebo et à répartition aléatoire portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, le bilan d'innocuité dressé chez les sujets ayant reçu 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine était similaire à celui obtenu chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg d'ENBREL administrées une ou deux fois par semaine, et ces bilans étaient tous comparables à celui observé avec le placebo. Aucune toxicité cumulative n'a été observée dans le cadre des études de longue durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte et allant jusqu'à 192 semaines portant sur la spondylarthrite ankylosante.

Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 10 patients sur 2 696 (0,37 %) ayant reçu ENBREL sont décédés, comparativement à 3 patients sur 1 167 (0,26 %) de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 6 973 patients traités par au moins une dose d'ENBREL qui ont

participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 11 765 années-patients, 58 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,49). Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux de mortalité n'a pas augmenté au fil du temps avec l'exposition accrue à ENBREL. Dans les études contrôlées par placebo portant sur le psoriasis en plaques, 1 patient sur 1 245 (0,08 %) ayant reçu ENBREL est décédé, comparativement à 0 patient sur 720 de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 4 361 patients traités par au moins une dose d'ENBREL qui ont participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur le psoriasis en plaques, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 3 966 années-patients, 10 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,25). Aucun décès n'a été signalé lors des études portant sur le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrite juvénile idiopathique.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peut être utile pour déterminer les réactions indésirables aux médicaments et en estimer les taux lors d'une utilisation réelle.

Le [Tableau 1](#) ci-dessous présente les effets indésirables signalés chez au moins 1 % de l'ensemble des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu ENBREL dans les essais cliniques contrôlés par placebo (y compris l'essai sur le traitement d'association avec le méthotrexate). Les effets indésirables signalés au cours d'études portant sur l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques chez l'adulte étaient similaires à ceux qui avaient été signalés lors des essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 1. Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'essais cliniques contrôlés, selon les différentes parties de l'organisme et les termes privilégiés^a

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Réaction au point d'injection	10	37	7	33
Infection^b	32	35	72	64
Infection autre qu'une infection des voies respiratoires supérieures ^c	31	39	60	51
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	16	29	39	31
Autres événements indésirables				
Organisme entier				
Céphalée	3	3	13	12
Asthénie	0	1	7	5
Douleur abdominale	1	1	5	4
Hémorragie au point d'injection	0	0	2	4
Douleur	1	0	1	1
Troubles des muqueuses	0	1	2	0
Frissons	0	0	2	0
Œdème du visage	0	0	1	0
Fièvre	0	0	1	0
Appareil cardiovasculaire				
Vasodilatation	1	1	1	1
Hypertension	0	0	0	1
Appareil digestif				
Nausées	3	2	18	9
Diarrhée	1	1	5	7
Dyspepsie	0	0	3	6
Ulcère buccal	0	1	11	4
Constipation	1	0	3	2
Vomissements	0	0	4	1

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Anorexie	0	0	2	1
Flatulences	0	0	2	1
Stomatite aphteuse	0	0	2	1
Sécheresse de la bouche	0	1	0	1
Stomatite	0	0	3	0
Système hématopoïétique				
Ecchymoses	1	0	2	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	0	0	1	2
Gain pondéral	0	0	1	1
Guérison anormale	0	0	1	0
Appareil locomoteur				
Crampes dans les jambes	0	1	1	0
Système nerveux				
Étourdissements	1	3	5	5
Vertiges	0	0	0	1
Appareil respiratoire				
Rhinite	2	2	5	4
Dyspnée	0	0	1	3
Pharyngite	0	1	2	2
Aggravation de la toux	1	1	2	1
Épistaxis	0	0	3	0
Altération de la voix	0	0	1	0
Peau et annexes cutanées				
Éruptions cutanées	2	3	10	6
Alopécie	0	1	11	5
Prurit	1	2	1	2
Urticaire	1	0	2	1
Sudation	0	0	1	1
Anomalies unguéales	0	0	2	0

PARTIE DE L'ORGANISME Terme privilégié	Contrôlés par placebo Pourcentage de patients		Contrôlés par médicament actif Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Étanercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Étanercept (N = 415)
Cinq sens				
Sécheresse oculaire	0	0	0	1
Acouphènes	0	0	0	1
Amblyopie	0	0	1	0

^a Avec prise en compte des données issues des études réalisées à double insu au cours desquelles les patients ont été traités en concomitance avec du méthotrexate.

^b La rubrique « Infection » (dans l'ensemble) rend compte des données tirées des trois études contrôlées par placebo. Dans le cas des infections, les données ne tiennent pas compte de la partie de l'organisme touchée ou du lien avec le médicament à l'étude.

^c Les infections autres que les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires supérieures ne rendent compte que des données issues des deux essais contrôlés par placebo, au cours desquels les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; étanercept : N = 213).

N = nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

Pourcentage = $n/N \times 100$

Réactions au point d'injection

Au cours des essais contrôlés réalisés chez des patients traités en rhumatologie, environ 37 % des sujets traités par ENBREL ont présenté des réactions au point d'injection. Dans le cadre des essais contrôlés menés chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, environ 14 % des sujets traités par ENBREL ont fait de telles réactions au cours des trois premiers mois de traitement. Dans une étude de longue durée portant sur le psoriasis en plaques, le taux de réactions au point d'injection ajusté en fonction de l'exposition a été de 12,2 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. durant 96 semaines, comparativement à 6,1 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu un placebo durant 12 semaines. Toutes les réactions au point d'injection ont été jugées légères ou modérées (érythème ou démangeaisons, douleur ou enflure). Elles sont généralement survenues au cours du premier mois, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement, et leur fréquence diminuait après le premier mois. Leur durée moyenne a été de trois à cinq jours. Aucun traitement n'a été administré dans environ 90 % des cas, et la plupart des patients traités pour de telles réactions ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes ou des antihistaminiques à administration orale. Au moment d'injecter le médicament, une rougeur au point d'injection précédent a été souvent observée (7 % des cas), mais aucune intervention n'a été nécessaire. Depuis la commercialisation d'ENBREL, des ecchymoses et des saignements au point d'injection ont été signalés chez 1,8 % des patients traités par ce produit.

Infections

Le pourcentage de patients adultes ayant signalé des infections dans le cadre d'études contrôlées sur ENBREL dans le traitement du psoriasis en plaques, de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante est présenté au [Tableau 2](#). Les infections des voies respiratoires supérieures sont celles qui ont été le plus souvent signalées.

Tableau 2. Pourcentage de patients ayant signalé des infections dans le cadre d'études contrôlées sur le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante

	Événement		
	Nbre total d'infections	Infections autres qu'une IVRS	IVRS
Psoriasis			
Placebo (N = 721)	26 %	17 %	9 %
ENBREL (N = 1244)	30 %	21 %	10 %
Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par placebo)			
Placebo (N = 152)	32 %	31 %	16 %
ENBREL (N = 349)	35 %	39 %	29 %*
Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par produit actif)			
	72 %	60 %	39 %
MTX (N = 217)	64 %*	51 %	31 %
ENBREL (N = 415)			
Rhumatisme psoriasique			
Placebo (N = 104)	43 %	20 %	23 %
ENBREL (N = 101)	40 %	19 %	21 %
Spondylarthrite ankylosante			
Placebo (N = 139)	30 %	20 %	12 %
ENBREL (N = 138)	41 %	24 %	20 %*

IVRS = infection des voies respiratoires supérieures

* Valeur de $p < 0,05$, selon le test exact de Fisher

Pour les données relatives aux doses et aux schémas posologiques d'ENBREL dans chacune des indications, voir la section Essais cliniques dans la partie II de la monographie.

Lors des essais contrôlés par placebo portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques, aucune augmentation de l'incidence des infections graves n'a été observée (environ 1 % dans les groupes placebo et ceux traités par ENBREL). Dans l'ensemble des essais cliniques effectués sur la polyarthrite rhumatoïde, les infections graves observées comprenaient des cas de pyélonéphrite, de bronchite, d'arthrite aiguë suppurée, d'abcès abdominal, de cellulite, d'ostéomyélite, de plaie infectée, de pneumonie, d'abcès au pied, d'ulcère à la jambe, de diarrhée, de sinusite et de sepsie. La fréquence des infections graves n'a pas augmenté lors des essais de prolongation réalisés sans insu et a été similaire à celle observée dans les essais contrôlés (Tableau 3). Des infections graves, parfois mortelles, y compris la sepsie, ont également été signalées après la mise sur le marché d'ENBREL. Certaines sont survenues après quelques semaines de traitement par ENBREL. Souvent, le patient était atteint à la fois d'une affection sous-jacente (p. ex., diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'infection évolutive ou chronique) et de polyarthrite rhumatoïde. Les données issues d'un essai clinique mené chez des patients atteints de sepsie, mais pas nécessairement de polyarthrite rhumatoïde, laissent entendre que le traitement par ENBREL augmenterait peut-être la mortalité en présence d'une sepsie confirmée.

Tableau 3. Infections graves en fonction du temps

Tous les patients traités par ENBREL* (N = 1 341)			
Année	Nbre de patients	Nbre de patients ayant un événement	Taux d'incidence
1	1 341	35	0,026
2	1 113	26	0,023
3	1 006	26	0,026
4	915	25	0,027
5	849	27	0,032
6	769	22	0,029
7	696	21	0,030
8	647	24	0,037
9	608	16	0,026
10	529	15	0,028

* Essais contrôlés et essais de prolongation réalisés sans insu sur la polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des essais contrôlés réalisés chez des adultes atteints de rhumatisme psoriasique, aucune différence n'a été relevée au chapitre de la fréquence des infections entre les patients traités par ENBREL pendant des périodes pouvant atteindre un an et ceux ayant reçu un placebo. De plus, aucun cas d'infection grave n'a été rapporté chez les patients traités par ENBREL.

Dans un essai contrôlé portant sur des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les taux d'infection se sont également révélés similaires à ceux observés lors des études contrôlées effectuées auprès de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique. Aucune augmentation de l'incidence des infections graves n'a été observée chez les personnes traitées par ENBREL.

Les infections graves contractées par les sujets adultes traités par ENBREL lors des essais cliniques portant sur le psoriasis en plaques incluent les suivantes : cellulite, gastroentérite, pneumonie, abcès, ostéomyélite, méningite virale, myosite, infection des fascias et choc septique.

Dans le cadre de deux études réalisées auprès de patients ayant reçu à la fois de l'étaNERCEPT et de l'anakinra pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines, l'incidence des infections graves a été de 7 %. Les infections les plus fréquentes étaient la pneumonie bactérienne (4 cas) et la cellulite (4 cas). Un patient atteint de fibrose pulmonaire et de pneumonie est décédé en raison d'une insuffisance respiratoire.

Dans des études cliniques internationales portant sur ENBREL menées auprès de 20 070 patients (28 308 années-patients de traitement), le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,01 %. Parmi les 15 438 patients (23 524 années-patients de traitement) ayant participé aux études aux États-Unis et au Canada, le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,007 %. Dans le cadre de ces études, des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire ont été signalés (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes**).

Au cours de 38 essais cliniques et de 4 études de cohorte menés aux États-Unis et au Canada, portant sur toutes les indications approuvées d'ENBREL et totalisant 27 169 années-patients d'exposition (17 696 patients), aucun cas d'histoplasmosse n'a

été signalé parmi les patients traités par ENBREL. Les données tirées des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance semblent indiquer qu'il existerait des différences entre les divers antagonistes du TNF quant au risque d'histoplasmose envahissante. Depuis la commercialisation du médicament, des cas d'infection fongique grave parfois mortelle, notamment d'histoplasmose, ont néanmoins été signalés avec des antagonistes du TNF, y compris ENBREL (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes**).

Depuis la mise sur le marché d'ENBREL, des infections ont été observées chez des patients recevant ce produit seul ou en association avec des agents immunodépresseurs. Elles ont été attribuées à divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des mycobactéries, des mycètes envahissants et des organismes parasitaires (y compris des protozoaires). Il s'agissait, dans certains cas, d'infections opportunistes (infections à mycobactéries atypiques, zona, aspergillose, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, histoplasmose, candidose, coccidioïdomycose, listériose et légionellose).

Cancers

Il existe des données sur 10 953 adultes (soit 17 123 années-patients) et sur 1 154 enfants (2 039 années-patients) provenant de 45 essais cliniques menés sur ENBREL.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte au cours de laquelle 581 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux ARMM ont été suivis durant plus de 10 ans, le taux d'incidence normalisé de l'ensemble des cancers, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 1,30, et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % allait de 0,97 à 1,71. Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte qui a permis de suivre durant un maximum de 9,6 ans 468 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive aux premiers stades, le taux d'incidence normalisé de l'ensemble des cancers, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 1,39 (IC à 95 % : de 0,98 à 1,93).

Lymphomes

La fréquence du lymphome chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde serait plusieurs fois supérieure à celle observée dans la population générale; elle semble augmenter parallèlement à la gravité de la maladie.

Dans les segments contrôlés des essais cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, un nombre plus élevé de cas de lymphome a été observé parmi les patients traités par ces agents que parmi les témoins. Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL menés auprès d'adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, 2 cas de lymphome ont été observés parmi les 3 306 patients traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 1 521 témoins (la durée du traitement témoin a varié de 3 à 36 mois).

Parmi les 6 543 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante traités par ENBREL lors des segments contrôlés et non contrôlés des essais cliniques, soit environ 12 845 années-patients de traitement, le taux de lymphome observé a été de 0,10 cas par 100 années-patients. Ce taux est trois fois plus élevé que le taux escompté dans la population générale, d'après la base de données du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

Au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre durant plus de 10 ans 581 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux ARMM, le taux d'incidence normalisé des lymphomes, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 4,49 (IC à 95 % : de 1,81 à 9,26). Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre durant un maximum de 9,6 ans 468 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive aux premiers stades, le taux d'incidence normalisé des lymphomes, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 7,76 (IC à 95 % : de 3,35 à 15,30).

Parmi les 4 410 adultes atteints de psoriasis en plaques recevant un traitement par ENBREL lors des essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 36 mois, soit environ 4 278 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé a été de 0,05 cas par 100 années-patients, ce qui est comparable au taux escompté dans la population générale. Au cours des segments contrôlés de ces essais, aucun cas de lymphome n'a été observé chez les patients traités par ENBREL ou par le placebo.

Leucémie

Après la commercialisation, des cas de leucémie aiguë et chronique associés à l'administration d'antagonistes du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications ont été signalés. Même s'ils ne reçoivent aucun antagoniste du TNF, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde risquent davantage de présenter une leucémie (environ 2 fois plus) que la population générale.

Au cours des segments contrôlés des essais cliniques sur ENBREL, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par ENBREL par rapport à 0 cas parmi les 2 890 patients témoins (0 %). La durée du traitement témoin a varié de 3 à 48 mois.

Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, le taux de leucémie observé a été de 0,03 cas par 100 années-patients.

Autres cancers

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, aucune différence n'a été notée entre les groupes sous ENBREL et les groupes témoins quant au taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition au traitement, lors des segments contrôlés des essais cliniques portant sur toutes les indications. L'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais cliniques a permis de démontrer que les types de cancers et la fréquence des cas de cancer étaient semblables à ceux auxquels on s'attend dans la population générale, d'après la base de données du programme SEER, et qu'il n'y avait aucune augmentation de la fréquence avec le temps.

Le rôle que pourrait jouer le traitement par ENBREL dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes est inconnu.

Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques

Des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL. Parmi les 15 401 patients traités par ENBREL lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, le taux de mélanome observé a été de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 3 306 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme

psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante et traités par ENBREL, soit environ 2 669 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 années-patients comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients parmi les 1 521 patients témoins représentant 1 077 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 1 245 adultes atteints de psoriasis en plaques et traités par ENBREL, soit environ 283 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-patients par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients parmi les 720 patients témoins représentant 156 années-patients.

Sur 89 patients atteints de granulomatose avec polyangéite et traités par ENBREL au cours d'un essai à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, cinq ont présenté divers cancers non cutanés solides, contre aucun sous placebo (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Granulomatose avec polyangéite**).

Auto-anticorps

Des auto-anticorps ont été recherchés à plusieurs reprises dans le sérum des patients. Au cours des études I et II portant sur la polyarthrite rhumatoïde, où des anticorps antinucléaires (AAN) avaient été recherchés, le pourcentage de patients devenus séropositifs à l'égard des AAN (1:40) était plus élevé chez les patients sous ENBREL (11 %) que chez ceux sous placebo (5 %). Le taux d'apparition d'une séropositivité à l'égard des anticorps anti-ADN bicaténaire était également supérieur chez les patients traités par ENBREL, d'après le dosage radio-immunologique (15 % avec ENBREL, contre 4 % avec le placebo) et le dosage par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (3 % avec ENBREL, contre 0 % avec le placebo). De même, le taux d'apparition d'anticorps anti-cardiolipines était plus élevé chez les patients traités par ENBREL que chez ceux recevant un placebo. Dans l'étude III, aucune tendance n'a été notée quant à l'augmentation de la fréquence d'apparition des auto-anticorps chez les patients traités par ENBREL par rapport à ceux ayant reçu du méthotrexate.

Les conséquences d'un traitement de longue durée par ENBREL sur l'apparition d'une maladie auto-immune sont inconnues. De rares déclarations d'événements indésirables ont fait état de l'apparition d'auto-anticorps additionnels accompagnée d'une éruption cutanée et d'autres manifestations évoquant un syndrome pseudolupique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde érosive ou séropositifs à l'égard du facteur rhumatoïde.

Immunogénicité

Des anticorps anti-ENBREL ont été recherchés à plusieurs occasions chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques traités avec ce produit. Des anticorps non neutralisants dirigés contre le récepteur du TNF ou contre une autre composante protéinique d'ENBREL ont été décelés au moins une fois dans le sérum d'environ 6 % des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques. Les anticorps étaient tous non neutralisants. Les résultats observés chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient comparables à ceux observés chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ENBREL.

Dans le cadre d'études à long terme d'une durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, la proportion de patients ayant obtenu des résultats positifs à un moment quelconque de l'évaluation variait de 3 % à 10 %. Par

ailleurs, dans le cadre des études sur le psoriasis en plaques chez l'enfant, environ 10 % des sujets avaient produit des anticorps dirigés contre l'étanercept à la 48^e semaine et environ 16 % des sujets en avaient fait autant à la 264^e semaine. Dans tous les cas, il s'agissait d'anticorps non neutralisants. Dans aucune des études portant sur ENBREL menées jusqu'à présent il n'a pu être établi de corrélation nette entre l'apparition d'anticorps, d'une part, et la réponse clinique ou les événements indésirables, d'autre part. Des anticorps neutralisants n'ont pas été observés en association avec ENBREL.

Les données recueillies reflètent le pourcentage de patients dont les résultats obtenus au dosage ELISA ont été considérés positifs pour ce qui est des anticorps anti-ENBREL, et elles sont fortement liées à la sensibilité et à la spécificité de ce test. De plus, l'incidence de tous résultats positifs à un dosage dépend fortement de plusieurs facteurs tels que la spécificité, la sensibilité et la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps anti-ENBREL à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Insuffisance cardiaque

Deux études à répartition aléatoire contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Dans la première, les patients recevaient ENBREL à 25 mg 2 ou 3 f.p.s., ou encore un placebo. Dans la seconde, les patients recevaient ENBREL à 25 mg 1 ou 2 f.p.s., ou encore un placebo. Les résultats de la première étude semblent indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients recevant ENBREL, sans égard au schéma posologique, comparativement à celui des patients recevant un placebo. Les résultats de la seconde étude ne confirmaient pas ces observations. Les analyses n'ont déterminé aucun facteur précis associé au risque accru d'issue défavorable chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant ENBREL (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Autre

Au cours d'une étude portant sur l'étanercept fabriqué selon un procédé modifié (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Autres études**), les événements indésirables graves qui suivent ont été observés. Treize événements indésirables graves sont survenus chez douze patients (5,4 %). Un patient a présenté un néoplasme pulmonaire bénin. Un événement non infectieux menaçant le pronostic vital (embolie pulmonaire) est survenu chez un patient (0,4 %) et des événements indésirables graves non infectieux sont survenus chez 14 patients (6,3 %). Un événement grave (infection des voies urinaires) a été considéré comme un événement de nature infectieuse. Un cas de néoplasme hépatique malin (grave) et un cas de carcinome squameux (non grave) ont été signalés. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de l'étanercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'étanercept fabriqué selon le procédé antérieur.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

D'une façon générale, les événements indésirables observés chez les enfants étaient similaires, du point de vue de leur fréquence et de leur nature, à ceux observés chez les adultes. Les paragraphes qui suivent présentent les différences observées par rapport aux événements indésirables recensés chez les adultes, ainsi que d'autres considérations particulières.

Parmi les effets indésirables graves signalés chez 69 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique figuraient des cas de varicelle, de gastro-entérite, de dépression ou de trouble de la personnalité, d'ulcère cutané, d'œsophagite ou de gastrite, de choc septique dû à un streptocoque du groupe A, de diabète sucré de type I et d'infection des tissus mous et des plaies postopératoires.

Quarante-trois enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sur 69 (62 %) ont eu une infection pendant leur traitement par ENBREL au cours des trois mois de l'étude (première partie sans insu). La fréquence et la gravité des infections ont été similaires chez 58 patients qui ont participé à une prolongation du traitement sans insu d'une durée de 12 mois. Les types d'infections signalés chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et ceux atteints de psoriasis en plaques étaient généralement bénins et concordaient avec ceux généralement observés chez les enfants soignés en consultation externe.

Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez ces 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique et recevant ENBREL pendant trois mois que chez 349 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde lors d'essais contrôlés par placebo. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, soit 1,7 manifestation par année-patient), de nausées (9 %, soit 1,0 manifestation par année-patient), de douleur abdominale (19 %, soit 0,74 manifestation par année-patient) et de vomissements (13 %, soit 0,74 manifestation par année-patient).

Dans des études cliniques ouvertes portant sur des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, les événements indésirables signalés chez les enfants de 2 à 4 ans étaient similaires à ceux signalés chez les enfants plus âgés.

Dans le cadre d'une étude clinique de 48 semaines menée auprès de 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques, les effets indésirables signalés étaient semblables à ceux qui se sont produits lors d'études antérieures chez les adultes atteints de psoriasis en plaques. Une étude de prolongation ouverte a permis d'évaluer le profil d'innocuité à long terme durant une période additionnelle pouvant atteindre 264 semaines. Aucun élément additionnel alarmant sur l'innocuité n'a été mis en évidence.

Lors des essais cliniques contrôlés portant sur le psoriasis en plaques chez l'enfant, 7 % des patients traités par ENBREL ont eu une réaction au point d'injection pendant les trois premiers mois de traitement. Toutes les réactions au point d'injection ont été décrites comme légères ou modérées (érythème, démangeaisons, douleur, enflure, saignement, ecchymose) et, en règle générale, n'ont pas exigé l'abandon du traitement.

Depuis la mise sur le marché d'ENBREL, les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique : abcès avec bactériémie, névrite optique, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, convulsions, arthrite tuberculeuse, infection des voies urinaires, y compris urosepsie, coagulopathie, vascularite cutanée, bronchite, gastro-entérite et hausse des taux de transaminases. La dépression figure parmi les autres événements indésirables majeurs. La fréquence de ces événements et leur relation causale avec le traitement par ENBREL sont inconnues.

Les effets à long terme du traitement par ENBREL sur la maturation et le développement du squelette, du comportement, de la fonction cognitive, des organes sexuels et du système immunitaire des enfants sont inconnus.

Selon les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par ENBREL en association avec le méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants étaient atteints d'une forme plus grave de la maladie puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, le lien entre cette augmentation et le traitement ou la maladie elle-même demeure incertain.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

L'incidence des effets indésirables suivants a été **inférieure à 1 %** (ils sont survenus chez plus d'un patient et plus souvent qu'avec le placebo) :

Organisme entier : hypertrophie abdominale, œdème généralisé, hernie, infection, réaction au point d'injection, malaise, surdosage, syndrome de Sjögren;

Appareil cardiovasculaire : accident vasculaire cérébral, hypotension, infarctus du myocarde, phlébite, thrombophlébite profonde;

Appareil digestif : augmentation de l'appétit, colite, dysphagie, glossite, hémorragie des gencives, hémorragie rectale;

Système hématopoïétique : pétéchies;

Troubles métaboliques et nutritionnels : œdème, hypercholestérolémie, hyperglycémie;

Appareil locomoteur : arthrose, troubles osseux, fibrose tendineuse, nécrose osseuse;

Système nerveux : nervosité, neuropathie;

Appareil respiratoire : bronchite, cancer du poumon, hémoptysie, laryngite;

Peau et annexes cutanées : cancer de la peau, dermatite exfoliative, hypertrophie de la peau, décoloration de la peau, ulcère cutané;

Cinq sens : lésion cornéenne, troubles auriculaires, hémorragie oculaire, otite moyenne;

Appareil génito-urinaire : troubles cervicaux, cystite, dysurie, gynécomastie, hémorragie utérine, reins polykystiques, cancer du col utérin, polyurie, mictions impérieuses.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

D'autres événements indésirables ont été signalés depuis la mise sur le marché d'ENBREL. Comme ces événements sont signalés sur une base volontaire et que le nombre de patients sous traitement est incertain, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'utilisation d'ENBREL. Il s'agit, entre autres, des événements suivants (classés par système organique) :

Organisme entier :	œdème de Quincke, fatigue, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, gain pondéral
--------------------	---

Appareil cardiovasculaire :	douleur thoracique, vasodilatation (bouffées de chaleur), apparition d'une insuffisance cardiaque congestive
Appareil digestif :	dysgueusie, anorexie, diarrhée, sécheresse buccale, perforation intestinale
Tractus gastro-intestinal :	maladie intestinale inflammatoire
Systèmes hématopoïétique et lymphatique :	adénopathie, anémie, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopénie
Sphère hépatobiliaire :	hépatite auto-immune, hausse des taux de transaminases, réactivation de l'hépatite B
Système immunitaire :	syndrome d'activation macrophagique, vascularite systémique
Appareil locomoteur :	douleurs articulaires, syndrome pseudolupique
Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée :	carcinome à cellules de Merkel
Système nerveux :	paresthésies, accident vasculaire cérébral, convulsions, ainsi que manifestations reliées au système nerveux central évoquant la sclérose en plaques ou des troubles démyélinisants isolés tels que la myélite transverse ou la névrite optique
Appareil oculaire :	sécheresse oculaire, inflammation oculaire, sclérite, uvéite
Reins et appareil urinaire :	glomérulonéphrite
Appareil respiratoire :	dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle, maladie pulmonaire, aggravation d'un trouble pulmonaire existant
Peau :	lupus érythémateux cutané, vascularite cutanée, y compris vascularite leucocytoclasique (avec manifestation de plusieurs symptômes), érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, prurit, nodules sous-cutanés, urticaire, apparition ou aggravation du psoriasis (tous les sous-types, incluant les psoriasis pustuleux et palmo-plantaire)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec ENBREL. Comme l'association de ce produit avec d'autres ARMM tels que les sels d'or, les antipaludéens, la sulfasalazine, la pénicillamine, l'azathioprine, le cyclophosphamide ou le léflunomide n'a pas été systématiquement évaluée, les avantages et les risques de ces associations médicamenteuses sont inconnus.

9.4 Interactions médicament-médicament

ENBREL peut être utilisé en association avec le méthotrexate (MTX) chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée lors des études pharmacocinétiques portant sur la digoxine et la warfarine.

Selon les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'ENBREL et de méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants étaient atteints d'une forme plus grave de la maladie puisque celle-ci n'avait pas réagi favorablement à un traitement antérieur fondé sur l'emploi d'un seul de ces deux produits, le lien entre cette augmentation et le traitement ou la maladie elle-même demeure incertain.

Des patients qui, au cours d'une étude clinique ont reçu ENBREL en plus du traitement à la sulfasalazine qu'ils suivaient déjà, ont connu une diminution statistiquement significative de leur nombre moyen de globules blancs par comparaison aux résultats enregistrés dans les groupes traités uniquement soit par ENBREL, soit par de la sulfasalazine. L'importance de cette observation est inconnue.

L'administration concomitante d'éтанercept et d'anakinra n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques pour les patients. Dans une étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et traités pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines par une association d'ENBREL et d'anakinra, un taux de 7 % d'infections graves a été observé, soit un pourcentage plus élevé que celui enregistré sous ENBREL utilisé seul (0 %). Deux pour cent des patients recevant un traitement concomitant par ENBREL et l'anakinra ont manifesté une neutropénie (NAN inférieur à $1 \times 10^9/L$).

Dans une étude portant sur des patients atteints de granulomatose avec polyangéite, l'ajout d'ENBREL au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide) a été associé à une augmentation de la fréquence des cancers non cutanés. Bien que le rôle d'ENBREL dans cette observation ne soit pas connu, son utilisation chez tout patient recevant un traitement concomitant par cyclophosphamide n'est pas recommandée.

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'ENBREL et d'abatacept a entraîné une incidence accrue d'événements indésirables graves et n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques. L'association d'ENBREL à l'abatacept n'est pas recommandée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ENBREL (étanercept) est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 (75 kilodaltons) du facteur de nécrose tumorale (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG₁ humaine. Il comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons.

L'étanercept se lie de façon sélective au facteur de nécrose tumorale soluble et à la surface des cellules, et bloque ainsi son interaction avec les récepteurs du TNF à la surface des cellules. *In vitro*, l'étanercept neutralise le TNF sans provoquer la lyse des cellules qui participent à la réaction immunitaire. Le TNF est une cytokine naturelle, c'est-à-dire une protéine du système immunitaire, qui intervient dans l'apparition et l'évolution des maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il joue un rôle essentiel dans les processus inflammatoires responsables de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans les atteintes articulaires qui en résultent. Le TNF joue aussi un rôle prépondérant dans le processus inflammatoire à l'origine du psoriasis en plaques et des manifestations cutanées qui caractérisent cette maladie. Le TNF se trouve en concentrations élevées dans la synovie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dans la membrane synoviale et les plaques psoriasiques des personnes atteintes de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, et dans le sérum et les tissus synoviaux des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans les cas de psoriasis en plaques, les concentrations de TNF sont plus élevées dans les lésions psoriasiques que dans la peau saine, ce qui est dû à l'infiltration des cellules inflammatoires, telles que les lymphocytes T.

Deux types distincts de récepteurs du TNF (TNFR), une protéine de 55 kilodaltons (p55) et une autre de 75 kilodaltons (p75), existent naturellement sous forme de monomères membranaires (à la surface des cellules) ou de monomères solubles. L'activité biologique du TNF dépend de sa liaison à l'un ou l'autre type de TNFR membranaire.

L'étanercept est une forme dimère soluble du récepteur p75 du TNF, qui peut se lier à deux molécules de TNF. Cette liaison dimère donne lieu à une inhibition compétitive du TNF nettement plus importante que celle produite par les récepteurs solubles monomères.

Une grande partie des atteintes articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde sont déclenchées par des molécules pro-inflammatoires, reliées entre elles en un réseau régulé par le TNF.

L'étanercept inhibe de façon compétitive la liaison du TNF α aussi bien que celle du TNF β (lymphotoxine α [LT α]) aux récepteurs membranaires du TNF, ce qui prive le TNF biologique de son activité. L'étanercept ne cause pas la lyse des cellules produisant le TNF *in vitro*, en présence ou en l'absence de complément.

10.2 Pharmacodynamie

De plus, l'étanercept module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, notamment l'expression des molécules d'adhésion responsables de la migration leucocytaire (c'est-à-dire la E-sélectine et, dans une moindre mesure, la molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1]), les taux sériques de cytokines (comme l'IL-6 et l'IL-1) et les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP-3 ou

stromélysine). Il a été démontré que l'éтанercept exerçait un effet sur plusieurs modèles animaux d'inflammation, incluant l'arthrite induite par le collagène murin.

10.3 Pharmacocinétique

Après administration d'une dose de 25 mg d'ENBREL en une seule injection sous-cutanée (s.-c.) à 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la demi-vie observée était de 102 ± 30 heures (moyenne \pm écart-type), tandis que la clairance s'élevait à 160 ± 80 mL/h. La concentration sérique maximale (C_{\max}) se chiffrait à $1,1 \pm 0,6$ mcg/mL, et le temps requis pour l'atteindre a été de 69 ± 34 heures chez ces patients. Après administration de doses de 25 mg deux fois par semaine pendant six mois à ces mêmes patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ($N = 23$), la C_{\max} moyenne s'établissait à $2,4 \pm 1,0$ mcg/mL. Les concentrations sériques maximales ont été multipliées par un facteur variant de 2 à 7, et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-72\text{ h}}$) a été multipliée par 4 environ (min.-max. : 1-17) suite à une administration répétée. Les concentrations sériques du médicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été mesurées pendant des périodes de traitement dépassant six mois.

Dans une autre étude, les courbes des concentrations sériques à l'état d'équilibre se sont révélées comparables chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient été traités par ENBREL à raison de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine. Les valeurs moyennes (\pm écart type) de la C_{\max} , de la C_{\min} et de l'ASC partielle se chiffraient à $2,4 \pm 1,5$ mg/L, à $1,2 \pm 0,7$ mg/L et à 297 ± 166 mg•h/L, respectivement, chez les patients qui avaient reçu 50 mg d'ENBREL une fois par semaine ($N = 21$), contre $2,6 \pm 1,2$ mg/L, $1,4 \pm 0,7$ mg/L et 316 ± 135 mg•h/L chez ceux qui avaient reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ($N = 16$). Les concentrations sériques chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant ENBREL à 50 mg deux fois par semaine étaient environ deux fois plus élevées que celles des patients recevant ENBREL à 25 mg deux fois par semaine; moyenne (\pm écart type) de $3,8 \pm 1,9$ mg/L et de $1,9 \pm 1,1$ mg/L, respectivement, après 12 semaines.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Des enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont reçu 0,4 mg/kg d'ENBREL deux fois par semaine (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) pendant des périodes pouvant atteindre 18 semaines. La concentration sérique moyenne observée après ces doses répétées était de 2,1 mcg/mL (min.-max. : 0,7-4,3 mcg/mL), comparativement à 3,1 mcg/mL (min.-max. : 0,9-5,6 mcg/mL) chez l'adulte. Les données préliminaires semblent indiquer que la clairance d'ENBREL se trouve légèrement réduite chez les enfants âgés de 4 à 8 ans. Les analyses pharmacocinétiques réalisées dans cette population ont permis de calculer que l'administration de 0,8 mg/kg d'ENBREL une fois par semaine à des enfants entraînera une hausse de 11 % de la C_{\max} et une réduction de 20 % de la C_{\min} à l'état d'équilibre par comparaison à l'administration de 0,4 mg/kg d'ENBREL deux fois par semaine. Selon ces analyses, les différences pharmacocinétiques entre les schémas posologiques hebdomadaire et bihebdomadaire chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sont de la même ampleur que celles observées chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 4 ans, les concentrations sériques d'ENBREL étaient semblables à celles observées chez les enfants plus âgés atteints de la maladie.

Les enfants (de 4 à 17 ans) atteints de psoriasis en plaques ont reçu 0,8 mg/kg d'ENBREL une fois par semaine (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) pendant une période allant jusqu'à 48 semaines. La valeur moyenne de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre chez ces patients allait de 1,6 à 2,1 mcg/mL aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes étaient comparables aux concentrations mesurées chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et les adultes atteints de psoriasis en plaques.

L'association avec le méthotrexate ne modifie pas le comportement pharmacocinétique d'ENBREL chez l'adulte. Le comportement pharmacocinétique du méthotrexate pris de façon concomitante chez les enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique n'a pas été évalué.

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques n'ont fait ressortir aucune différence liée au sexe ou à l'âge chez les adultes.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination d'ENBREL ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction rénale sur l'élimination d'ENBREL ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Seringues préremplies jetables ENBREL et auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD} : ENBREL doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas secouer. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ENBREL au-delà de la date de péremption figurant sur la boîte ou sur le corps de la seringue. ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant une période n'excédant pas 60 jours. Lorsqu'il est conservé à la température ambiante, ENBREL doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe du soleil, de la chaleur et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Renseignements destinés aux patients

ENBREL est présenté sous la forme de seringues préremplies jetables ou d'auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD}.

Si un patient ou un aidant doit administrer ENBREL, il faut lui montrer comment mesurer la dose exacte et comment procéder à l'injection pour assurer l'innocuité du traitement. La première injection doit se faire sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté. La capacité du patient ou de l'aidant à effectuer une injection sous-cutanée doit être évaluée. Pour effectuer les injections, l'emploi de tampons imbibés d'alcool, de

tampons d'ouate ou de gaze est requis. Ceux-ci devront être obtenus séparément. Aiguilles, seringues et auto-injecteurs doivent être jetés dans un contenant résistant aux perforations. Les patients et leurs aidants doivent être renseignés sur la marche à suivre pour se débarrasser des aiguilles, des seringues et des auto-injecteurs usagés, et être mis en garde contre les risques associés à une réutilisation de ces éléments. Si le flacon contenant le produit est destiné à des usages multiples, le patient devra disposer d'un plus grand nombre de seringues et d'aiguilles.

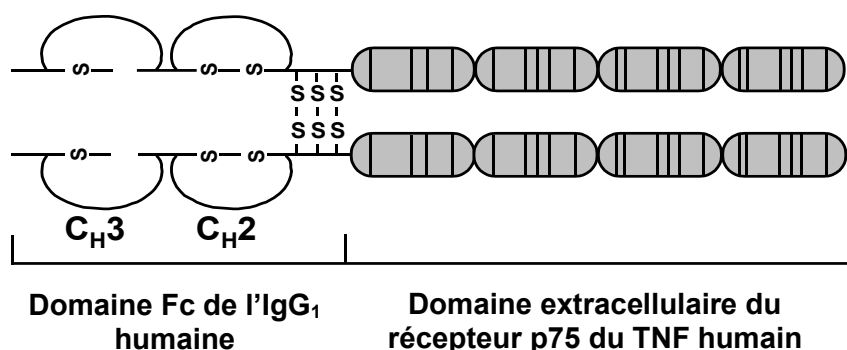
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Étanercept
Nom chimique :	Sans objet. L'éetanercept n'est pas une substance chimique. L'éetanercept est une protéine de fusion formée à partir d'un récepteur humain du facteur de nécrose tumorale (TNFR:Fc).
Formule moléculaire et masse moléculaire :	L'éetanercept comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons. Son activité spécifique est de $1,7 \times 10^6$ U/mg.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :	ENBREL est une solution limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation dont le pH se situe à $6,3 \pm 0,2$.
-------------------------------	--

Caractéristiques du produit

ENBREL (éetanercept) est une protéine de fusion dimère formée du domaine de liaison extracellulaire des ligands au récepteur p75 du facteur de nécrose tumorale humain (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG₁ humaine (voir l'illustration ci-dessus). L'éetanercept est produit par génie génétique et plus précisément par un système d'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois; sur le plan thérapeutique, il a pour but d'inhiber le TNF, une cytokine pro-inflammatoire. L'éetanercept est exclusivement constitué de séquences d'acides aminés humains. Son composant Fc contient les domaines C_{H2} et C_{H3}, mais non le domaine C_{H1} de l'IgG₁.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans quatre études à répartition aléatoire, menées à double insu et contrôlées, et deux études ouvertes de longue durée. Les résultats de tous ces essais ont été exprimés en pourcentage de patients ayant

connu une atténuation de leur polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Moreland <i>et al.</i> 1999)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	10 mg ou 25 mg d'ENBREL, ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois ENBREL à 10 mg : ENBREL à 25 mg : Placebo :	 76 78 80	 53 53 51	 84 74 76
Étude II (Weinblatt <i>et al.</i> 1999)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois ENBREL + MTX : Placebo + MTX :	 59 30	 48 53	 90 73
Étude III (Bathon <i>et al.</i> 2000)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par produit actif	10 mg ou 25 mg d'ENBREL, ou MTX administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 12 mois ENBREL à 10 mg : ENBREL à 25 mg : MTX :	 208 207 217	 50 51 49	 75 74 75
Étude IV (Klareskog <i>et al.</i> 2004)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par produit actif	25 mg d'ENBREL seul, MTX seul, ou ENBREL + MTX pendant 12 mois ENBREL à 25 mg seul : MTX seul : ENBREL + MTX :	 223 228 231	 53 53 53	 77 79 74

f.p.s. = fois par semaine; MTX = méthotrexate; s.-c. = sous-cutané

L'étude I a porté sur 234 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et âgés de 18 ans et plus. Ces personnes avaient résisté à un traitement comprenant entre un et quatre ARMM tels que l'hydroxychloroquine, les sels d'or (par voie orale ou par injections), le méthotrexate, l'azathioprine, la pénicillamine ou la sulfasalazine. Elles présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et une vitesse de sédimentation (VS) égale ou supérieure à 28 mm/h, un taux de protéine C réactive (CRP) de plus de 2,0 mg/dL, ou une raideur matinale durant 45 minutes et plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'ENBREL ou de placebo leur ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant six mois d'affilée. Le [Tableau 5](#) présente les résultats obtenus par les patients ayant reçu 25 mg.

Lors de l'étude II, 89 patients ont été sélectionnés selon des critères d'admission similaires à ceux de l'étude I, sauf que les patients de l'étude II avaient en outre reçu du méthotrexate pendant au moins six mois, et ce, à dose fixe pendant au moins quatre semaines (de 12,5 à 25 mg/semaine), et qu'ils présentaient au moins six articulations sensibles ou douloureuses. Ces patients ont reçu une dose de 25 mg d'ENBREL ou de placebo par voie s.-c., deux fois par semaine pendant six mois, en plus de leur dose fixe de méthotrexate.

L'étude III a servi à comparer l'efficacité d'ENBREL à celle du méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive. Cette étude a réuni 632 patients âgés d'au moins 18 ans et atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive récente (durée de la maladie : moins de trois ans), qui n'avaient jamais été traités par le méthotrexate et présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et soit une VS égale ou supérieure à 28 mm/h et un taux de CRP de plus de 2,0 mg/dL, soit une raideur matinale durant 45 minutes ou plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'ENBREL leur ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant 12 mois d'affilée. Le mode en double insu a pris fin après que tous les patients eurent suivi au moins 12 mois de traitement (avec une durée médiane de 17,3 mois). Le [Tableau 5](#) présente les résultats des patients ayant reçu des doses de 25 mg. Des comprimés de méthotrexate (à une dose passant progressivement de 7,5 mg/semaine à un maximum de 20 mg/semaine au cours des huit premières semaines de l'essai) ou de placebo ont été administrés à raison d'une fois par semaine, le jour de l'injection de placebo ou d'ENBREL, respectivement.

Une fois l'étude III terminée, les patients pouvaient continuer le traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de longue durée. Cette étude multicentrique et ouverte a permis de suivre durant une période allant jusqu'à 9,6 ans 468 patients (âge moyen : 50 ans; 75 % de femmes au départ) ayant pris part à l'étude III. Tous les patients ont reçu 25 mg d'ENBREL par voie s.-c. deux fois par semaine et ont été suivis afin d'évaluer les effets de l'administration prolongée d'ENBREL sur le plan de l'innocuité, de même que sur la qualité de vie liée à la santé et la prévention de l'invalidité. Les lésions structurales, mesurées par l'activité clinique de la maladie et sa progression sur le plan radiographique, ont été évaluées cinq ans après le début de l'étude.

L'étude IV a servi à évaluer 682 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (sept ans en moyenne) qui avaient mal répondu à au moins un ARMM, hormis le méthotrexate. Une minorité de patients (43 %) avaient déjà reçu du méthotrexate à une dose moyenne de 12,9 mg pendant deux ans en moyenne avant de participer à l'essai. Les patients étaient exclus de cette étude si le méthotrexate avait été interrompu en raison d'un manque d'efficacité ou d'un problème concernant l'innocuité.

Les patients ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir du méthotrexate seulement (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg), ENBREL seulement (25 mg deux fois par semaine) ou une association d'ENBREL et de méthotrexate (aux mêmes doses que ci-dessus). Les paramètres étaient la réponse ACR, le score d'activité de la maladie (DAS, *Disease Activity Score*), le score de Sharp et l'innocuité.

Une autre étude de prolongation de longue durée a permis de suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux ARMM (définie comme une réponse moins qu'optimale à au moins un ARMM déjà employé) qui avaient été admis à huit études antérieures sur ENBREL. Cette étude multicentrique a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de plus de 10 ans par l'éтанercept chez 581 patients (âge moyen : 50 ans; 80 % de femmes au départ). L'éтанercept a été administré à raison de 50 mg par voie s.-c. chaque semaine, sous forme de deux injections de 25 mg le même jour ou à trois ou quatre jours d'intervalle. Le suivi de ces patients pouvait atteindre 11,3 ans et a servi à évaluer l'innocuité à long terme de l'éтанercept et l'amélioration des capacités physiques ou la diminution de l'invalidité (évaluation à cinq ans) ainsi que la qualité de vie.

Résultats des études

Le pourcentage de patients traités par ENBREL qui ont obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 est resté constant dans les quatre essais. Les résultats des études I, II et III sont résumés au [Tableau 5](#). Ceux de l'étude IV le sont au [Tableau 7](#).

Tableau 5. Réponses ACR obtenues dans les essais contrôlés par placebo ou produit actif (pourcentage de patients)

	Contre placebo				Contre produit actif	
	Étude I		Étude II		Étude III*	
	Placebo	ENBREL ^a	MTX + Placebo	MTX + ENBREL ^a	MTX	ENBREL ^a
Réponse	N = 80	N = 78	N = 30	N = 59	N = 217	N = 207
ACR 20						
Semaine 2	1 %	32 %	10 %	47 %	S.O.	S.O.
Mois 3	23 %	62 % ^b	33 %	66 % ^b	56 %	62 %
Mois 6	11 %	59 % ^b	27 %	71 % ^b	58 %	65 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	65 %	72 %
ACR 50						
Semaine 2	0 %	6 %	0 %	7 %	S.O.	S.O.
Mois 3	8 %	41 % ^b	0 %	42 % ^b	24 %	29 %
Mois 6	5 %	40 % ^b	3 %	39 % ^b	32 %	40 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	43 %	49 %
ACR 70						
Semaine 2	0 %	1 %	0 %	3 %	S.O.	S.O.
Mois 3	4 %	15 % ^b	0 %	15 % ^b	7 %	13 % ^c
Mois 6	1 %	15 % ^b	0 %	15 % ^b	14 %	21 % ^c
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	22 %	25 %

ACR = critères de réponse de l'American College of Rheumatology; MTX = méthotrexate; s.-c. = sous-cutané

^a 25 mg d'ENBREL s.-c. deux fois par semaine

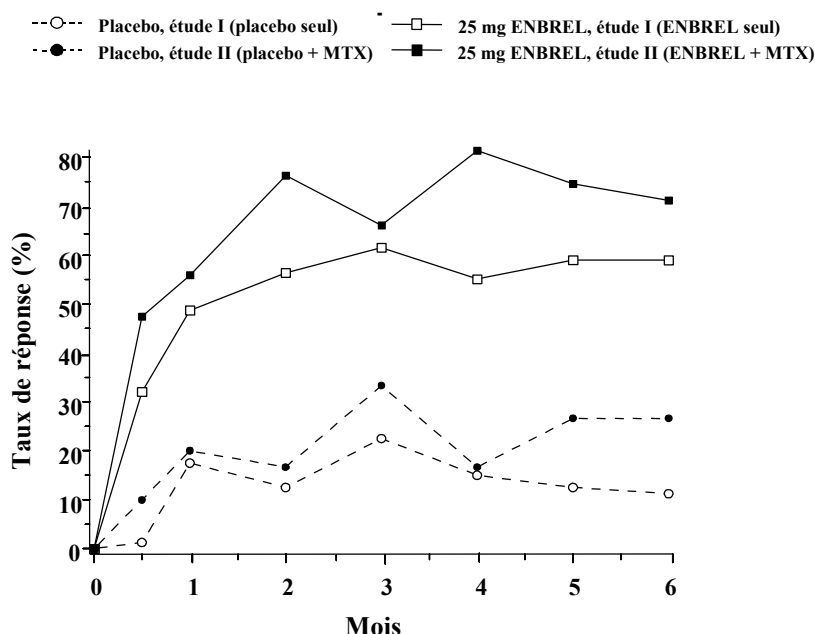
^b $p < 0,01$, ENBREL p/r au placebo

^c $p < 0,05$, ENBREL p/r au MTX

* L'étude III a été menée auprès de patients n'ayant jamais reçu de MTX.

La [Figure 1](#) illustre l'évolution temporelle des taux de réponse ACR 20 parmi les patients recevant un placebo ou 25 mg d'ENBREL dans le cadre des études I et II. L'évolution des réponses relatives à ENBREL a été similaire dans l'étude III.

Figure 1. Évolution des réponses ACR 20 en fonction du temps



Chez les patients traités par ENBREL, la réponse clinique s'est généralement manifestée au bout de une à deux semaines de traitement, et presque toujours en moins de trois mois. Une évolution de la réponse en fonction de la dose a été observée dans les études I et III : la dose de 25 mg d'ENBREL s'est révélée plus efficace que celle de 10 mg (cette dernière n'a pas été évaluée dans l'étude II). ENBREL s'est révélé significativement supérieur au placebo pour tous les éléments de la réponse ACR ainsi que pour d'autres mesures de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde non comprises dans les critères servant à établir la réponse ACR, comme la raideur matinale. L'essai clinique contrôlé (étude II) portant sur l'association d'ENBREL et de méthotrexate (N = 59 pour l'association ENBREL/méthotrexate; N = 30 pour le méthotrexate seul) n'a porté que sur un petit nombre de patients et a été relativement court (six mois).

Au cours de l'étude III, les taux de réponse ACR et l'amélioration de chacun des éléments servant à l'établir se sont maintenus pendant les 24 mois de traitement par ENBREL. Pendant les deux années de l'étude, 23 % des patients traités par ENBREL ont obtenu une réponse clinique marquée, c'est-à-dire le maintien d'une réponse ACR 70 pendant une période de six mois.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de l'étude III, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ont été observées durant 5 et 10 ans. Des 468 patients admis, 297 ont continué à prendre ENBREL pendant cinq ans. Parmi ces derniers, 61 %, 49 % et 30 % affichaient respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de cinq ans. Des 297 patients, 168 ont ensuite poursuivi le traitement par ENBREL jusqu'à 9,6 ans; de ces derniers, 66 %, 46 % et 30 % affichaient une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de 9 ans.

Le [Tableau 6](#) reprend les chiffres correspondant aux divers éléments ayant servi à établir la réponse ACR au cours de l'étude I. Des résultats similaires ont été observés chez les patients traités par ENBREL dans le cadre des études II et III.

Tableau 6. Éléments des réponses ACR – Étude I

Paramètre (médiane)	Placebo N = 80		ENBREL ^a N = 78	
	Départ	3 mois	Départ	3 mois [*]
Nombre d'articulations sensibles ^b	34	29,5	31,2	10,0 ^f
Nombre d'articulations enflées ^c	24	22	23,5	12,6 ^f
Évaluation globale de l'état physique ^d	7	6,5	7	3,0 ^f
Évaluation globale du patient ^d	7	7	7	3,0 ^f
Douleur ^d	6,9	6,6	6,9	2,4 ^f
Indice d'invalidité ^e	1,7	1,8	1,6	1,0 ^f
VS (mm/h)	31	32	28	15,5 ^f
CRP (mg/dL)	2,8	3,9	3,5	0,9 ^f

ACR = American College of Rheumatology; CRP = protéine C réactive; VS = vitesse de sédimentation

* Les résultats à six mois ont fait apparaître une amélioration similaire.

^a 25 mg d'ENBREL par voie sous-cutanée deux fois par semaine.

^b Sur une échelle allant de 0-71.

^c Sur une échelle allant de 0-68.

^d Échelle visuelle analogique; 0 = le meilleur résultat, 10 = le moins bon résultat.

^e Questionnaire d'évaluation de la santé; 0 = le meilleur résultat, 3 = le moins bon résultat; comprend huit catégories : habillement et soins personnels, capacité de se lever, alimentation, marche, hygiène, capacité d'atteindre des objets, préhension et activités.

^f $p < 0,01$, ENBREL contre placebo, selon le pourcentage moyen de variation par rapport au départ.

Un essai complémentaire à répartition aléatoire, contrôlé et à double insu a permis d'évaluer 180 patients selon des critères similaires à ceux de l'étude I. Des doses de 0,25 mg/m², de 2 mg/m² et de 16 mg/m² d'ENBREL ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant trois mois d'affilée. Plus la dose était forte, plus le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 a été élevé, 75 % des patients ayant obtenu ce résultat dans le groupe traité par la dose la plus élevée (16 mg d'ENBREL par m²).

Après l'arrêt d'ENBREL, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. D'après les résultats d'études ouvertes, la reprise du traitement par ENBREL après des arrêts pouvant atteindre 18 mois a entraîné des réponses cliniques de la même ampleur que chez les patients qui avaient reçu le médicament sans interruption.

Des cas de réponse soutenue pouvant atteindre environ 10 ans ont également été objectivés dans le cadre d'un deuxième essai de prolongation ouvert portant sur le traitement par ENBREL. Des 581 patients admis à l'essai, 365 ont continué à prendre ENBREL durant cinq ans. Parmi ces derniers, 73 %, 49 % et 24 % affichaient respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de cinq ans. Des 365 patients, 225 ont ensuite poursuivi le traitement par ENBREL jusqu'à 10 ans; de ces derniers, 71 %, 52 % et 27 % présentaient respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de 10 ans. De 57 à 83 % des patients qui recevaient initialement du méthotrexate ou des corticostéroïdes en concomitance ont été capables d'en réduire les doses ou de mettre fin à ces traitements concomitants tout en conservant leur réponse clinique.

Dans le cadre de l'étude IV, les patients ayant reçu dès le départ l'association d'ENBREL et de méthotrexate ont été significativement plus nombreux à obtenir des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70, ainsi qu'une plus forte amélioration de leur score DAS aussi bien à six mois qu'à 12 mois par rapport aux sujets appartenant aux groupes traités par un seul médicament (Tableau 7). Vingt-quatre pour cent des patients ayant reçu à la fois ENBREL et du méthotrexate ont obtenu une réponse clinique marquée dans les 12 mois.

Les pourcentages de patients à avoir connu une faible activité de leur maladie (définie par un score DAS < 2,4) à 12 mois ont été de 35 %, de 39 % et de 61 % dans les groupes traités par le méthotrexate seulement, ENBREL seulement et par l'association d'ENBREL et de méthotrexate, respectivement. Une rémission (définie par un score DAS inférieur à 1,6) a été constatée chez 14 %, 18 % et 37 % des membres des groupes traités par le méthotrexate seulement, par ENBREL seulement et par l'association ENBREL et méthotrexate, respectivement.

Tableau 7. Résultats de l'étude IV sur l'efficacité clinique : Comparaison du MTX utilisé seul, d'ENBREL utilisé seul et de l'association d'ENBREL et de MTX chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (pourcentage de patients)

Paramètre d'évaluation	MTX (N = 228)	ENBREL (N = 223)	ENBREL/MTX (N = 231)
ACR N^a			
Mois 6	12,2	14,7 ^b	18,3 ^{d, e}
Mois 12	34,4	38,0	48,1 ^{d, e}
ACR 20			
Mois 12	75 %	76 %	85 % ^{c, d}
ACR 50			
Mois 12	43 %	48 %	69 % ^{d, e}
ACR 70			
Mois 12	19 %	24 %	43 % ^{d, e}
Réponse clinique marquée^g	6 %	10 %	24 % ^f
DAS^a			
Départ	5,5	5,7	5,5
Mois 12	3,0	3,0	2,3 ^{d, e}

ACR = critères de réponse de l'American College of Rheumatology; DAS = score d'activité de la maladie; MTX = méthotrexate

^a Ces valeurs sont des moyennes.

^b $p < 0,01$ en ce qui concerne les comparaisons d'ENBREL au MTX.

^c $p < 0,05$ en ce qui concerne les comparaisons de l'association ENBREL/MTX à ENBREL.

^d $p < 0,01$ en ce qui concerne les comparaisons de l'association ENBREL/MTX au MTX.

^e $p < 0,01$ en ce qui concerne les comparaisons de l'association ENBREL/MTX à ENBREL.

^f $p < 0,001$ en ce qui concerne les comparaisons de l'association ENBREL/MTX à ENBREL utilisé seul ou au MTX utilisé seul.

^g On entend par une réponse clinique marquée la persistance d'une réponse ACR 70 pendant six mois d'affilée.

Réponse sur le plan de la capacité physique

Au cours des études I, II et III, la capacité physique et l'invalidité ont été évaluées à l'aide du questionnaire HAQ (*Health Assessment Questionnaire*; Questionnaire d'évaluation de l'état de santé). En outre, dans le cadre de l'étude III, les patients ont dû remplir le questionnaire d'évaluation de la santé SF-36 (*SF-36 Health Survey*). Au cours des études I et II, et par comparaison aux résultats constatés avec le placebo, les sujets traités par 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont présenté une plus forte amélioration de leur score HAQ initial entre le premier mois et le 6^e mois en ce qui concerne l'indice d'invalidité (HAQ-DI) ($p < 0,001$) (0 = aucune invalidité, et 3 = invalidité grave). Pendant l'étude I, l'amélioration moyenne du score HAQ entre le début de l'étude et le 6^e mois a atteint 0,6 (passage de 1,6 à 1,0) dans le groupe traité par 25 mg d'ENBREL, contre 0 (maintien à 1,7) dans le groupe placebo. Pour ce qui est de l'étude II, l'amélioration moyenne constatée entre le début de l'étude et le 6^e mois a été de 0,7 (passage de 1,5 à 0,7) chez les sujets ayant reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine. Dans le cadre des études I et III, tous les sous-domaines du questionnaire HAQ se sont améliorés chez les patients traités par ENBREL.

Dans le cadre de l'étude III, les sujets traités par 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont connu une plus forte amélioration de leur score SF-36 traduisant leur capacité physique que les personnes qui avaient reçu 10 mg d'ENBREL deux fois par semaine. Ils n'ont en outre présenté aucune détérioration du score SF-36 témoignant de la santé mentale.

Lors d'études ouvertes ayant porté sur ENBREL, les améliorations des mesures relatives à la capacité physique et à l'invalidité (score HAQ-DI) se sont maintenus pendant plus de 10 ans. Dans la première étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux ARMM depuis 13 ans en moyenne, le score HAQ-DI initial moyen était de 1,5 (mesuré le jour de l'administration de la première dose d'éta nercept, ou avant ce jour, lors de l'étude sur l'instauration de l'éta nercept). Au bout de 10 ans, le score HAQ-DI moyen se situait à 1,0, ce qui représente une amélioration moyenne de 21 %. Lors d'une deuxième étude menée chez des patients dont le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde remontait à trois ans en moyenne, le score HAQ-DI initial moyen était de 1,3. Au bout de 9 ans, le score HAQ-DI moyen se situait à 0,7, une amélioration moyenne de 31 %.

Pendant l'étude IV, les scores HAQ moyens sont passés de 1,7, de 1,7 et de 1,8 qu'ils étaient au départ à 1,1, à 1,0 et à 0,8 au 12^e mois dans les groupes traités par méthotrexate, par ENBREL et par l'association ENBREL/méthotrexate, respectivement ($p < 0,01$ lors de la comparaison des résultats de l'association par rapport à ceux du méthotrexate et d'ENBREL utilisés seuls). Vingt-neuf pour cent des patients traités par le méthotrexate seulement ont connu une amélioration de leur score HAQ d'une unité au moins, contre 40 et 51 % des patients des groupes traités par ENBREL seulement et par l'association ENBREL/méthotrexate, respectivement. De plus, 24 % des patients du groupe ayant reçu l'association médicamenteuse qui présentaient au départ un certain degré d'invalidité selon le questionnaire HAQ ont obtenu un score HAQ de 0 (aucune invalidité) au 12^e mois.

Réponse objectivée par radiographie

Au cours de l'étude III, la détérioration structurale a été évaluée par radiographie et exprimée en fonction de la variation du score total de Sharp (STS) et de ses éléments, et de celle des scores rendant compte de l'érosion osseuse et du pincement de l'interligne articulaire (JSN, *joint space narrowing*). Des radiographies des mains et des

poignets, ainsi que des avant-pieds, ont été réalisées au début de l'étude, puis à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois. Elles ont été évaluées par des radiologues qui ignoraient à quel groupe de traitement les patients appartenaient. Le [Tableau 8](#) indique les résultats obtenus. Une différence significative a été observée en ce qui concerne la variation du score d'érosion osseuse à 6 mois, et elle s'est maintenue à 12 mois.

Tableau 8. Variation moyenne des résultats radiographiques au cours de périodes de 6 et de 12 mois pendant l'étude III

		MTX	25 mg ENBREL	MTX-ENBREL (intervalle de confiance à 95 %*)	Valeur de <i>p</i>
12 mois	Score total de Sharp	1,59	1	0,59 (-0,12; 1,30)	0,11
	Score d'érosion	1,03	0,47	0,56 (0,11; 1,00)	0,002
	Score JSN	0,56	0,52	0,04 (-0,39; 0,46)	0,529
6 mois	Score total de Sharp	1,06	0,57	0,49 (0,06; 0,91)	0,001
	Score d'érosion	0,68	0,3	0,38 (0,09; 0,66)	0,001
	Score JSN	0,38	0,27	0,11 (-0,14; 0,35)	0,585

JSN = pincement de l'interligne articulaire; MTX = méthotrexate

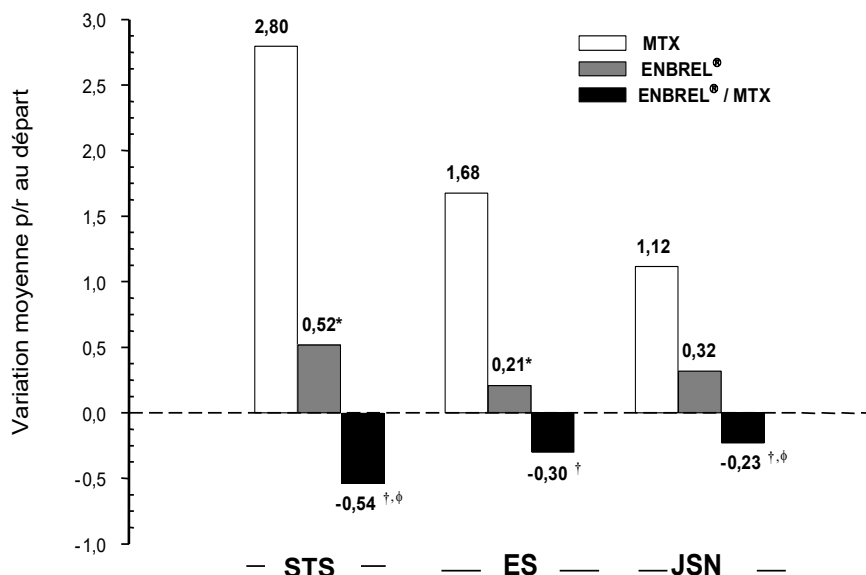
* Intervalles de confiance à 95 % pour l'ampleur des variations des scores entre le MTX et ENBREL

Les patients ont poursuivi le traitement qui leur avait été assigné au hasard pendant la deuxième année de l'étude III. Soixante-douze pour cent des patients se sont prêtés à des radiographies à 24 mois. Par rapport à la situation du groupe traité par le méthotrexate, la progression du STS et du score d'érosion a été freinée de façon beaucoup plus marquée dans le groupe traité par 25 mg d'ENBREL, ce qui a été aussi le cas de la progression du score JSN. Ces écarts n'ont pas atteint le seuil de la signification statistique.

Au cours de la phase de prolongation ouverte (cinquième année de l'étude III), l'inhibition de la détérioration structurale s'est maintenue chez les patients traités par 25 mg d'ENBREL. Les patients initialement traités par le méthotrexate seulement ont manifesté un ralentissement encore plus prononcé de l'évolution de leur maladie objectivée par radiographie une fois qu'ils ont commencé leur traitement par ENBREL.

Dans le cadre de l'étude IV, la progression de la maladie sur le plan radiographique (STS) a été significativement moins marquée au 12^e mois chez les patients ayant reçu l'association d'ENBREL et de méthotrexate, que chez ceux qui avaient reçu ENBREL seulement ou le méthotrexate seulement ([Figure 2](#)). Dans le groupe traité par le méthotrexate, 57 % des patients n'ont pas connu de progression de leur maladie sur le plan radiographique (variation du STS de 0,5 au maximum) au 12^e mois, contre 68 % et 80 % dans les groupes traités par ENBREL seulement et ceux ayant reçu l'association ENBREL/méthotrexate, respectivement. Une réduction significative du STS (-0,54) a été constatée dans le groupe traité par l'association ENBREL/méthotrexate à 12 mois [IC à 95 %, (-1,00 à -0,07)], ce qui témoigne de l'inhibition de la détérioration structurale.

Figure 2. Variation moyenne des résultats des radiographies à 12 mois au cours de l'étude IV



ES = score d'érosion osseuse; JSN = pincement de l'interligne articulaire; MTX = méthotrexate;
STS = score total de Sharp

Comparaison par paires des valeurs de p :

* $p < 0,05$ en ce qui concerne la comparaison d'ENBREL au MTX

† $p < 0,05$ en ce qui concerne la comparaison de l'association ENBREL/MTX au MTX

φ $p < 0,05$ en ce qui concerne la comparaison de l'association ENBREL/MTX à ENBREL

Résultats chez les patients âgés

Au total, 480 patients âgés (65 ans ou plus) atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques. Leurs réponses cliniques ont été comparables à celles observées chez leurs homologues plus jeunes.

Administration hebdomadaire

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 50 mg d'ENBREL (deux injections s.-c. de 25 mg) une fois par semaine ont été évaluées lors d'une étude menée à double insu, contrôlée par placebo et portant sur 420 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive. Dans le cadre de cet essai, 53 patients ont reçu un placebo, 214 ont reçu des injections de 50 mg d'ENBREL une fois par semaine, et 153, des injections de 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine (à des intervalles de 72 à 96 heures). Les bilans d'innocuité et d'efficacité des deux traitements par ENBREL se sont révélés similaires.

Autres études

Une étude ouverte à groupe unique a été menée pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'éta nercept fabriqué selon un procédé modifié, administré hebdomadairement pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines à 220 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ayant jamais été traités par l'éta nercept et ne recevant pas de traitement par le méthotrexate. Les données sur l'immunogénicité sont comparables à celles provenant des autres études portant sur l'éta nercept. La présence d'anticorps bloquants a été décelée chez 4,5 % des patients à la 12^e semaine et chez

0,5 % des patients à la 24^e semaine. Dans cette étude, comme dans les études antérieures, la présence d'anticorps neutralisants n'a été décelée chez aucun patient. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité (sur les plans des événements indésirables et de l'immunogénicité) de l'étanercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'étanercept fabriqué selon le procédé antérieur (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**).

14.2 Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre d'une étude menée en deux étapes auprès de 69 enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de mode d'apparition variable. Des patients âgés de 4 à 17 ans victimes de poussées évolutives d'une forme modérée ou grave d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, réfractaires ou intolérants au méthotrexate, ont été recrutés. Ils ont reçu un seul médicament anti-inflammatoire non stéroïdien ou de la prednisone (0,2 mg/kg/jour ou moins ou 10 mg au maximum), ou les deux, à dose fixe. Pendant la 1^{re} partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg d'ENBREL par voie s.-c., deux fois par semaine (avec un maximum de 25 mg par dose). Dans la 2^e partie, les patients ayant manifesté une réponse clinique au 90^e jour ont été répartis aléatoirement en deux groupes, le premier restant sous ENBREL et le second recevant un placebo pendant quatre mois, durant lesquels on a tenté de détecter une éventuelle poussée de leur maladie. Les réponses ont été mesurées à l'aide de l'indice DOI (*DOI, JIA Definition of Improvement*), qui définit l'atténuation de l'arthrite juvénile idiopathique comme une amélioration égale ou supérieure à 30 % d'au moins trois des six critères principaux d'arthrite juvénile idiopathique et une aggravation égale ou supérieure à 30 % d'un de ces six critères au maximum (nombre d'articulations atteintes, réduction de la mobilité, évaluations globales par le médecin, d'une part, par le patient/un parent, d'autre part, évaluation fonctionnelle et VS). La poussée d'arthrite, quant à elle, a été définie comme une aggravation d'au moins 30 % de trois des six critères principaux de l'arthrite juvénile idiopathique, accompagnée d'une amélioration d'au moins 30 % d'un de ces six critères au maximum, et ce, avec un minimum de deux articulations atteintes.

Tableau 9. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant participé à l'essai clinique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Lovell <i>et al.</i> 2000)	Étude multicentrique, en deux parties, menée auprès d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	1 ^{re} partie : 0,4 mg/kg d'ENBREL (maximum de 25 mg par dose) administré par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 90 jours			
		2 ^e partie : 0,4 mg/kg d'ENBREL (maximum de 25 mg par dose) ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant quatre mois ou jusqu'à une poussée de la maladie, si cette dernière survenait après moins de quatre mois			
		ENBREL : Placebo :	25 26	9 12	76 58

f.p.s. = fois par semaine; s.-c. = sous-cutané

Résultats de l'étude

Dans la 1^{re} partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont présenté une réponse clinique et sont passés à la 2^e partie. Au cours de celle-ci, 7 des 25 patients ayant poursuivi le traitement par ENBREL (28 %) ont connu une poussée d'arthrite, contre 21 des 26 patients ayant reçu le placebo (81 %) ($p = 0,0030$). À compter du début de la 2^e partie, la médiane du temps écoulé avant l'apparition d'une poussée a été de 116 jours ou plus pour les patients sous ENBREL, contre 28 jours pour ceux sous placebo. Tous les critères principaux d'arthrite juvénile idiopathique se sont aggravés dans le groupe placebo, alors qu'ils sont restés stables ou se sont améliorés dans celui ayant continué de recevoir ENBREL. Les données laissaient augurer une fréquence accrue de poussées parmi les patients dont la VS était plus élevée au départ. Certains patients qui étaient restés sous ENBREL après avoir présenté une réponse clinique au 90^e jour et être passés à la 2^e partie de l'étude ont continué à bénéficier d'une amélioration de leur état entre le mois 3 et le mois 7, alors que les membres du groupe placebo n'ont rien connu de semblable.

La majorité des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui ont présenté une poussée d'arthrite pendant la 2^e partie et qui sont revenus au traitement par ENBREL jusqu'à quatre mois après avoir cessé de recevoir ce médicament y ont de nouveau répondu dans le cadre d'études ouvertes. Une réponse durable a été observée pendant plus de quatre ans chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pour évaluer les effets de la poursuite d'un traitement par ENBREL chez les patients qui n'avaient pas répondu pendant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement, ou pour évaluer l'association du méthotrexate à ENBREL.

14.3 Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans une étude à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo, qui a porté sur 205 adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Ces personnes étaient âgées de 18 à 70 ans et atteintes de rhumatisme psoriasique évolutif (au moins trois articulations enflées et au moins trois articulations sensibles) sous au moins l'une des formes suivantes : (1) atteinte interphalangienne distale (DIP); (2) arthrite polyarticulaire (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis); (3) arthrite mutilante; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique; ou (5) affection évoquant une spondylarthrite ankylosante. Les patients présentaient également un psoriasis en plaques avec une lésion cible typique de 2 cm de diamètre au moins. Ceux qui étaient déjà traités par le méthotrexate (à une dose fixe depuis au moins deux mois) ont pu le poursuivre à une dose fixe de 25 mg ou moins par semaine. Les doses de 25 mg d'ENBREL ou de placebo ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant la période initiale de six mois réalisée à double insu. Les patients ont continué de recevoir le traitement à l'insu pendant une période d'entretien de six mois, jusqu'à ce que tous les patients aient terminé la période contrôlée initiale de six mois. Après cette période, les patients ont reçu ENBREL à 25 mg, deux fois par semaine, dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 48 semaines.

Tableau 10. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Mease <i>et al.</i> 2004)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant au plus 12 mois			
		ENBREL :	101	47	55
		Placebo :	104	48	43
Prolongation sans insu de l'étude I (Mease <i>et al.</i> 2006)	Étude de prolongation multicentrique réalisée sans insu auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'ENBREL administré par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant la période de prolongation de 48 semaines	169	47,0	49

f.p.s. = fois par semaine; s.-c. = sous-cutané

Dans la période de l'étude réalisée à double insu, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement était d'environ 20 % (31 % parmi les patients ayant reçu le placebo et 8 % parmi les patients traités par ENBREL). La proportion de patients ayant

interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 1 % tant dans le groupe sous ENBREL que dans le groupe sous placebo, alors que la proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'un manque d'efficacité s'est élevée à 5 % dans le groupe sous ENBREL et à 22 % dans le groupe sous placebo.

Dans la période de l'étude réalisée sans insu, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement était d'environ 12 %. La proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 2 %, tout comme la proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'un manque d'efficacité.

Résultats de l'étude

Les résultats ont été exprimés en pourcentages de patients ayant obtenu des réponses ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages de ceux qui ont enregistré une amélioration selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC). Le [Tableau 11](#) présente une récapitulation de ces résultats.

Tableau 11. Réponse des patients atteints de rhumatisme psoriasique lors d'un essai contrôlé par placebo

	Pourcentage de patients	
	Placebo	ENBREL ^a
<u>Résultats obtenus pour le rhumatisme psoriasique</u>	N = 104	N = 101
<u>ACR 20</u>		
Mois 1	11	38 ^b
Mois 3	15	59 ^b
Mois 6	13	50 ^b
<u>ACR 50</u>		
Mois 1	2	11 ^c
Mois 3	4	38 ^b
Mois 6	4	37 ^b
<u>ACR 70</u>		
Mois 1	0	1
Mois 3	0	11 ^b
Mois 6	1	9 ^c
<u>PsARC</u>		
Mois 1	24	56 ^b
Mois 3	31	72 ^b
Mois 6	23	70 ^b
<u>Résultats obtenus pour le psoriasis</u>	Pourcentage de patients	
PASI (sous-groupe de patients ^d)	(N = 62)	(N = 66)
50 % d'amélioration		
Mois 1	13	18
Mois 3	15	36 ^c
Mois 6	18	47 ^b
75 % d'amélioration		
Mois 1	2	8
Mois 3	8	12
Mois 6	3	23 ^c

ACR = critères de réponse de l'American College of Rheumatology; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis; PsARC = critères de réponse du rhumatisme psoriasique

^a 25 mg d'ENBREL par voie sous-cutanée deux fois par semaine

^b $p < 0,001$, ENBREL contre placebo

^c $p < 0,01$, ENBREL contre placebo

^d Patients dont le psoriasis couvrait au moins 3% de la surface corporelle

Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu ENBREL, des réponses cliniques ont été observées dès la première consultation à la quatrième semaine (25 % des patients). La médiane du temps écoulé avant l'apparition d'une réponse était de 12 semaines; 75 % des patients ont obtenu une réponse avant la 36^e semaine. Les réponses se sont maintenues pendant les six premiers mois de traitement et pendant la période d'entretien. ENBREL s'est révélé significativement plus efficace que le placebo dans toutes les mesures de l'activité de la maladie ($p < 0,001$), et les réponses ont été similaires avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Au cours de la période de prolongation réalisée sans insu, les réponses ACR 20/50/70, la réponse au traitement selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC), de même que toutes les mesures de l'activité de la maladie se sont maintenues ou améliorées chez les patients qui ont continué de recevoir l'éta nercept pendant une période supplémentaire maximale de 48 semaines. Des améliorations comparables ont été observées chez les patients ayant reçu le placebo au cours de la période de l'étude réalisée à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL pendant la période réalisée sans insu. À la 48^e semaine de la période réalisée sans insu, 63 %, 46 % et 18 % des patients ont obtenu ou maintenu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70, respectivement, et 82 % des patients ont répondu au traitement selon les critères de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC).

Les lésions psoriasiques ont également régressé avec ENBREL, par rapport au placebo, comme l'ont montré les pourcentages de patients obtenant des améliorations en fonction de l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Au cours de la période de prolongation réalisée sans insu, la disparition complète ou quasi complète du psoriasis sur la lésion cible, de même que les réponses PASI 50/75/90, se sont maintenues ou améliorées chez les patients qui ont continué de recevoir l'éta nercept pendant une période supplémentaire maximale de 48 semaines. Des améliorations comparables ont été observées chez les patients ayant reçu le placebo au cours de la période de l'étude réalisée à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL. À la 48^e semaine de la période réalisée sans insu, 55 % des patients ne présentaient aucun ou presque aucun psoriasis selon la réponse observée sur la lésion cible. Chez un sous-groupe de patients présentant un psoriasis touchant au moins 3 % de la surface corporelle, 67 % des patients avaient obtenu une réponse PASI 50 et 38 % des patients avaient obtenu une réponse PASI 75 à la 48^e semaine de la période réalisée sans insu. Les réponses observées d'après l'évaluation globale statique du psoriasis par le dermatologue se sont également maintenues tout au long de la période sans insu de 48 semaines.

Réponse objectivée par radiographie

L'évolution du rhumatisme psoriasique a également été évaluée par radiographie chez des adultes. Des radiographies des mains et des poignets, y compris les articulations interphalangiennes distales, ont été réalisées au début de l'étude, puis à 6, 12 et 24 mois. Le [Tableau 12](#) en présente les résultats.

Tableau 12. Variation moyenne des résultats radiographiques obtenue au cours de périodes de 6 et de 12 mois chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique

		Placebo	25 mg ENBREL	Valeur de p
12 mois	Score total de Sharp	1,00	-0,03	0,0001
	Score d'érosion	0,66	-0,09	< 0,0001
	Score JSN	0,34	0,05	0,0438
6 mois	Score total de Sharp	0,53	-0,03	0,0006
	Score d'érosion	0,33	-0,09	0,0002
	Score JSN	0,20	0,06	0,2033

JSN = pincement de l'interligne articulaire

ENBREL a freiné la détérioration structurale pendant 12 mois chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, alors que le groupe placebo connaissait une progression mesurable de la détérioration structurale. Les différences entre les groupes étaient observables dès le 6^e mois. L'inhibition de la progression de la maladie sur le plan radiographique s'est maintenue chez les patients ayant poursuivi leur traitement par ENBREL pendant une deuxième année. Dans le groupe ayant poursuivi le traitement par ENBREL, les variations moyennes annualisées du score total de Sharp (STS) par rapport au début de l'étude étaient de -0,28 unité après 1 an et de -0,38 unité après 2 ans. Une inhibition comparable de la détérioration structurale a été observée chez les patients ayant reçu le placebo pendant la période à double insu, après qu'ils aient commencé à recevoir ENBREL.

Réponse sur le plan de la capacité physique

La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été appréciée à chaque évaluation à l'aide de l'indice d'incapacité physique et d'invalidité calculé selon les réponses au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ). En outre, les patients ont dû remplir le questionnaire SF-36 d'évaluation de la santé. Les patients ayant reçu 25 mg d'ENBREL deux fois par semaine ont présenté une amélioration significativement plus importante de leur score HAQ initial au 3^e mois (diminution moyenne de 53,5 %) et au 6^e mois (diminution moyenne de 53,6 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (diminution moyenne de 6,3 % et de 6,4 % aux 3^e et 6^e mois, respectivement) ($p < 0,001$) en ce qui concerne le domaine de l'invalidité (0 = aucune invalidité, et 3 = invalidité grave). Aux 3^e et 6^e mois, les patients traités par ENBREL ont présenté une amélioration significativement plus importante du score SF-36 traduisant leur capacité physique, comparativement aux patients traités par le placebo. Ils n'ont en outre présenté aucune détérioration du score SF-36 témoignant de la santé mentale. L'amélioration de la capacité physique ainsi que les résultats des mesures de l'invalidité se sont maintenus pendant une période pouvant atteindre deux ans au cours de la période de l'étude réalisée sans insu.

14.4 Spondylarthrite ankylosante

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et qui a porté sur 277 patients

atteints de spondylarthrite ankylosante. Ces personnes étaient âgées de 18 à 70 ans et atteintes de spondylarthrite ankylosante évolutive selon les critères modifiés de New York concernant la spondylarthrite ankylosante. Celles qui prenaient de l'hydroxychloroquine, de la sulfasalazine ou du méthotrexate (de façon régulière au cours des quatre semaines précédant le début de l'étude) ont pu continuer à prendre ces médicaments à des doses stables pendant toute la durée de l'étude. Les doses de 25 mg d'ENBREL ou le placebo ont été administrés par voie s.-c., deux fois par semaine pendant six mois. Les patients qui ont participé à cette étude à double insu étaient admissibles à une étude de suivi ouverte au cours de laquelle tous les patients recevaient 25 mg par voie sous-cutanée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 42 mois.

Tableau 13. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant participé à l'essai clinique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets masculins)
Étude I (Davis <i>et al.</i> 2003)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints de spondylarthrite ankylosante	25 mg d'ENBREL ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois			
		ENBREL :	138	42	76
		Placebo :	139	42	76

s.-c. = sous-cutané; f.p.s. = fois par semaine

Résultats de l'étude

Le principal indice d'efficacité choisi a été la constatation d'une amélioration de 20 % selon les critères de réponse de l'échelle d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante (ASAS, *Ankylosing Spondylitis Assessment Score*). Par rapport au placebo, le traitement par ENBREL a entraîné une amélioration significative de l'ASAS et des résultats d'autres mesures de l'activité de la maladie chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (Figure 3 et Tableau 14).

À 12 semaines, des réponses ASAS 20/50/70 ont été obtenues, respectivement, par 60 %, 45 % et 29 % des sujets traités par ENBREL, contre 27 %, 13 % et 7 %, respectivement, des personnes ayant reçu un placebo ($p \leq 0,0001$, ENBREL p/r au placebo). Des réponses similaires ont été observées à la semaine 24.

Figure 3. Réponses ASAS dans la spondylarthrite ankylosante

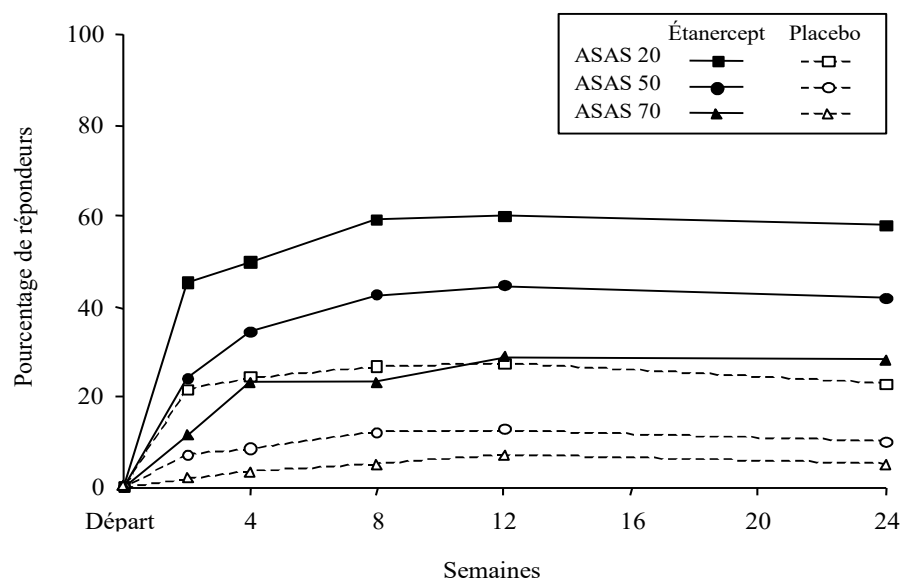


Tableau 14. Mesures de l'activité de la maladie dans les cas de spondylarthrite ankylosante

Valeurs moyennes au moment des évaluations	Placebo N = 139		Placebo/ ENBREL Phase de prolongation ouverte N = 129	ENBREL ^a N = 138		ENBREL Phase de prolongation ouverte N = 128
	Départ	6 mois	4 ans	Départ	6 mois	4 ans
Critères de réponse ASAS						
Évaluation globale du patient ^b	62,9	56,3	25,9	62,9	36,0	19,7
Douleur nocturne et lombaire ^c	62,1	56,2	24,1	59,8	34,0	18,8
BASFI ^d	56,3	54,7	31,1	51,7	36,0	22,7
Inflammation ^e	64,3	56,6	26,0	61,4	33,4	19,0
Marqueurs de la phase aiguë						
CRP (mg/dL) ^f	2,0	1,9	0,5	1,9	0,6	0,3
VS (mm/h) ^g	25,4	25,9	—	25,9	11,2	—
Mobilité de la colonne vertébrale (cm) :						
Test de Schober modifié	2,97	2,88	3,0	3,06	3,34	3,5
Ampliation thoracique	3,21	3,01	3,7	3,26	3,85	4,1
Distance occiput-mur	5,33	6,01	5,4	5,59	4,53	3,6

^a $p < 0,0015$ pour toutes les comparaisons entre ENBREL et le placebo au 6^e mois. Les valeurs de p pour les paramètres d'évaluation continus ont été calculées sur la base des pourcentages de variation depuis le début de l'étude.

^b Mesure sur une échelle visuelle analogique où 0 = « absence de problème » et 100 = « problème grave ».

^c Moyenne des scores totaux de douleurs nocturnes et lombaires, obtenus sur une échelle visuelle analogique où 0 = « pas de douleur » et 100 = « douleur la plus vive ».

^d Indice fonctionnel de Bath pour la spondylarthrite ankylosante (BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), moyenne des réponses à 10 questions.

^e Inflammation représentée par le résultat moyen obtenu en réponse aux deux dernières questions (sur six) de l'Indice de Bath concernant l'activité de la spondylarthrite ankylosante (BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

^f Fourchette normale des concentrations en protéine C réactive (CRP) : de 0 à 1,0 mg/dL.

^g Fourchette normale des valeurs de la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes : de 1 à 17 mm/h pour les hommes; de 1 à 25 mm/h pour les femmes.

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont été traités par ENBREL, les réponses cliniques sont apparues dès la fin de la deuxième semaine, ont culminé au cours des deux premiers mois de l'étude et se sont ensuite maintenues pendant les six mois de traitement. Les réponses se sont révélées similaires chez les patients qui ne prenaient pas d'autres traitements au début de l'étude. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux qui avaient été enregistrés antérieurement au cours d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et mené dans un seul centre sur 40 sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, ainsi que lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 84 patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Les réponses ASAS 20/50/70, BASDAI et BASFI se sont maintenues ou améliorées chez les patients traités par ENBREL au cours d'une étude de prolongation ouverte d'une durée de 42 mois, quel qu'ait été leur groupe de traitement au cours de l'étude à double insu initiale. Bien que les résultats signalés par les patients n'aient pas été consignés au cours de la période contrôlée de l'étude, une amélioration rapide des résultats signalés par les patients ayant reçu un placebo pendant la période contrôlée a été constatée dès la 12^e semaine de traitement par ENBREL dans le cadre de l'étude ouverte (SF-36 et EQ-5D). L'amélioration des résultats signalés par les patients s'est maintenue pendant quatre ans dans les groupes ayant reçu antérieurement le placebo ou ENBREL.

14.5 Psoriasis en plaques chez l'adulte

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées dans le cadre de trois études à répartition aléatoire, menées à double insu et contrôlées par placebo, qui ont porté sur des adultes atteints de psoriasis en plaques stable touchant au moins 10 % de la surface corporelle et présentant un score PASI de 10 ou plus. Étaient exclus de cette étude les sujets atteints de psoriasis en gouttes, d'érythrodermie psoriasique ou de psoriasis pustuleux, ainsi que les sujets ayant présenté une infection grave dans les quatre semaines précédant la période de sélection. Le recours aux traitements antipsoriasiques majeurs était interdit pendant l'étude. Des phases de prolongation ouvertes et de longue durée ont également été menées pour ces trois études.

Tableau 15. Résumé des caractéristiques démographiques des sujets atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Leonardi <i>et al.</i> 2003)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'ENBREL administrés par voie s.-c. 1 ou 2 f.p.s.; 50 mg d'ENBREL administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois; placebo			
		ENBREL à 25 mg 1 f.p.s. :	160	46	26
		ENBREL à 25 mg 2 f.p.s. :	162	44	33
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. : Placebo :	164 166	45 45	35 37
Étude II (Papp <i>et al.</i> 2005)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	ENBREL à 25 mg, à 50 mg ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 3 mois			
		ENBREL à 25 mg 2 f.p.s. :	196	45	35
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. : Placebo :	194 193	45 45	33 36
Étude III (Tyring <i>et al.</i> 2007)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	ENBREL à 50 mg ou placebo, administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 12 semaines			
		ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. : Placebo :	311 307	46 46	35 30

f.p.s. = fois par semaine; s.-c. = sous-cutané

L'étude I a servi à évaluer 652 sujets qui ont été traités au moyen d'injections sous-cutanées de 25 mg d'ENBREL administrées une fois par semaine (1 f.p.s.), de 25 mg d'ENBREL administrées deux fois par semaine (2 f.p.s.) ou de 50 mg d'ENBREL administrées deux fois par semaine pendant six mois consécutifs. Pendant les 12 premières semaines de traitement, qui se sont déroulées à double insu, les sujets recevaient le placebo ou l'un de ces trois schémas posologiques d'ENBREL. Au bout de ces 12 semaines, les sujets qui recevaient le placebo ont commencé un traitement à l'insu par ENBREL (25 mg 2 f.p.s.), tandis que les sujets qui suivaient depuis le départ un traitement actif l'ont poursuivi tel quel jusqu'à la 24^e semaine. Le traitement a été interrompu chez les sujets dont l'indice PASI s'était amélioré d'au moins 50 % à la 24^e semaine, les sujets ont été observés jusqu'à ce qu'ils fassent une rechute pendant cette période de l'étude sans médicament. La « rechute » correspondait à la perte de la moitié de l'amélioration obtenue entre le début de l'étude et la 24^e semaine de traitement. Lorsqu'ils faisaient une rechute, les sujets étaient de nouveau traités à l'insu par ENBREL, selon le schéma posologique qu'ils suivaient à la 24^e semaine de traitement.

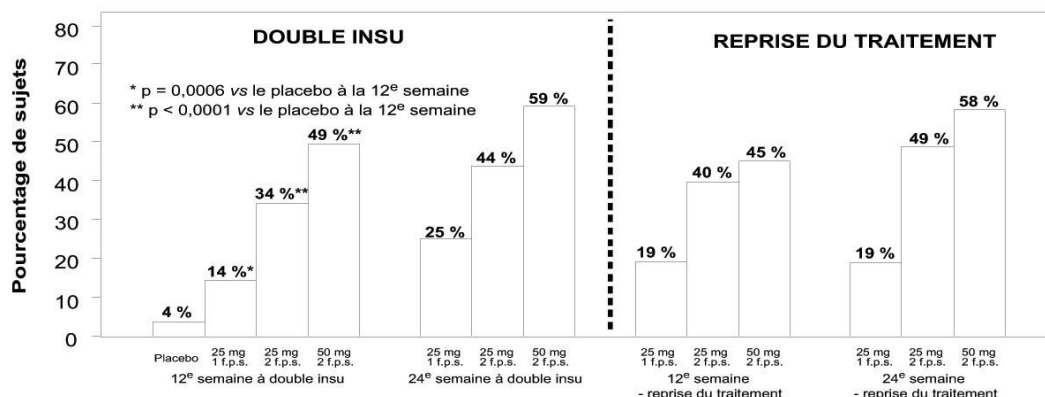
L'étude II a porté sur 583 sujets répartis aléatoirement pour recevoir par voie sous-cutanée soit un placebo, soit des doses de 25 mg ou de 50 mg d'ENBREL deux fois par semaine pendant trois mois. Au bout de ces trois mois de traitement à l'insu, les sujets des trois groupes ont commencé à recevoir ENBREL sans insu, à raison de 25 mg 2 f.p.s. pendant une période pouvant atteindre neuf mois de plus.

L'étude III a été menée à l'insu auprès de 618 patients recevant, par voie sous-cutanée, un placebo ou ENBREL à raison de 50 mg 2 f.p.s., pendant 12 semaines. Après 12 semaines, les patients des deux groupes de l'étude ont reçu 50 mg 2 f.p.s. dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 84 semaines (jusqu'à la semaine 96 de la première partie de la phase ouverte). À partir de la 97^e semaine, les patients admissibles ont entamé la deuxième partie de la phase ouverte, pendant laquelle leur posologie d'ENBREL a été diminuée à 50 mg 1 f.p.s. À la 120^e ou à la 132^e semaine, les patients admissibles chez lesquels l'efficacité clinique définie dans le protocole ne se maintenait pas, à une posologie de 50 mg 1 f.p.s., pouvaient choisir d'augmenter la posologie d'ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. pour le reste de l'étude (jusqu'à la 144^e semaine).

Réponse clinique

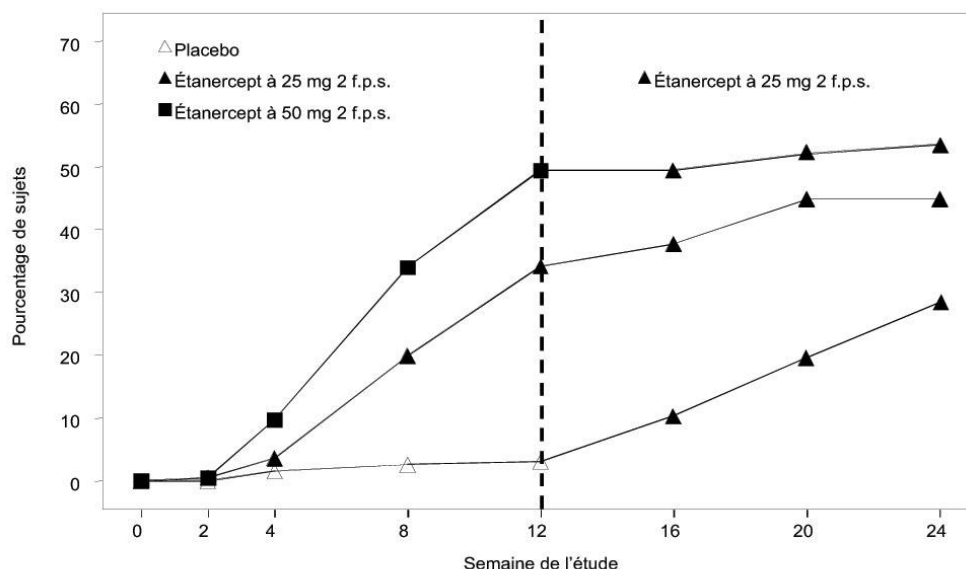
Le pourcentage de sujets qui ont obtenu une amélioration d'au moins 50 %, 75 % ou 90 % de leur indice PASI (réponse PASI 50, PASI 75 et PASI 90, respectivement) ont réagi de façon proportionnelle à la dose selon qu'ils recevaient la dose de 25 mg administrée une fois par semaine, celle de 25 mg administrée deux fois par semaine ou celle de 50 mg administrée deux fois par semaine. Ce type de réaction est également ressorti des évaluations globales statiques du médecin ayant porté sur la disparition complète ou quasi complète des lésions et sur l'amélioration moyenne de l'indice PASI, exprimée en pourcentage. Au cours des études I, II et III, le principal paramètre d'évaluation était l'obtention d'une réponse PASI 75 à la 12^e semaine de traitement. Dans les études I et II, la réponse PASI 75 a été atteinte par 3 %, 14 %, 34 % et 49 % des patients recevant un placebo, ENBREL à 25 mg 1 f.p.s., ENBREL à 25 mg 2 f.p.s. et ENBREL à 50 mg 2 f.p.s., respectivement. Dans le cadre de l'étude I, l'état des sujets de tous les groupes de traitement a continué de s'améliorer jusqu'à la 24^e semaine de l'étude (Figure 4).

Figure 4. Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 75 pendant la phase réalisée à double insu et pendant la période de reprise du traitement de l'étude I



Au cours de l'étude II, des sujets traités à raison de 25 mg 2 f.p.s. qui recevaient au départ 50 mg 2 f.p.s. ont conservé leur réponse PASI 75 entre la 12^e et la 24^e semaine de traitement ([Figure 5](#)). Les réponses PASI 50, 75 et 90, le pourcentage moyen d'amélioration de l'indice PASI et l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) se sont maintenus pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois pendant la phase ouverte.

Figure 5. Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse PASI 75 en fonction du temps au cours de l'étude II



Lors de l'étude III, la réponse PASI 75 a été obtenue après 12 semaines chez 5 % et 47 % des patients recevant un placebo et 50 mg 2 f.p.s., respectivement.

À la 2^e semaine, le pourcentage moyen d'amélioration de l'indice PASI, de même que les résultats de l'évaluation globale statique du médecin ont été significativement supérieurs chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg ou de 50 mg administrées 2 f.p.s. à ceux obtenus avec le placebo. Selon les résultats combinés des études I et II, les lésions avaient considérablement diminué à la 12^e semaine de traitement chez 11 % et 21 % des sujets ayant reçu des doses de 25 mg 2 f.p.s. et de 50 mg 2 f.p.s. respectivement, comme en témoigne le nombre de sujets ayant obtenu une réponse PASI 90. En outre, lors de l'étude I, le nombre de sujets ayant obtenu une réponse PASI 90 n'a cessé d'augmenter jusqu'à la 24^e semaine de traitement, 20 % des sujets traités au moyen de doses de 25 mg 2 f.p.s. et 30 % des sujets recevant des doses de 50 mg 2 f.p.s. ayant manifesté une telle réaction. Lors de l'étude III, la réponse PASI 90 a été obtenue à la semaine 96 chez 23 % des patients recevant ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. Les résultats obtenus dans les trois études chez les sujets ayant reçu le placebo, des doses de 25 mg 2 f.p.s. ou des doses de 50 mg 2 f.p.s. sont résumés dans le [Tableau 16](#).

Tableau 16. Résultats des études I, II et III

	Étude I					Étude II			Étude III			
	ENBREL					ENBREL			ENBREL			
	Placebo	25 mg 2 f.p.s. ^a	25 mg 2 f.p.s. ^a	50 mg 2 f.p.s.	50 mg 2 f.p.s.	Placebo	25 mg 2 f.p.s. ^a	50 mg 2 f.p.s.	Placebo	50 mg, 2 f.p.s.	Placebo/ 50 mg, 2 f.p.s.	50 mg 2 f.p.s./50 mg 2 f.p.s.
Réponse	N = 166 12 ^e sem.	N = 162 12 ^e sem.	N = 162 24 ^e sem.	N = 164 12 ^e sem.	N = 164 24 ^e sem.	N = 193 12 ^e sem.	N = 196 12 ^e sem.	N = 194 12 ^e sem.	N = 307 12 ^e sem.	N = 311 12 ^e sem.	N = 306 96 ^e sem.	N = 311 96 ^e sem.
PASI 50 – %	14	58**	70	74**	77	9	64**	77**	14	74**	79	83
PASI 75 – %	4	34**	44	49**	59	3	34**	49**	5	47**	52	51
PASI 90 – %	1	12**	20	22**	30	1	11**	21**	1	21**	23	23
Évaluation globale statique du médecin – disparition complète ou quasi complète (%) – (0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5)	5	34**	39	49**	55	4	39**	57**	6	49**	39	41
Pourcentage d'amélioration de l'indice PASI par rapport au début de l'étude – moyenne	14,0	52,6**	62,1	64,2**	71,1	0,2	56,8**	67,5**	6,9	63,2**	67,5	69,8
Pourcentage d'amélioration du DLQI par rapport au début de l'étude – moyenne	10,9	50,8**	59,4	61,0**	73,8	6,2	65,4**	70,2**	22,1	69,1**	68,3	67,3
Évaluation globale statique du psoriasis par le patient – médiane (selon une échelle allant de 0 à 5)	4,0	2,0**	2,0	1,5**	1,0	4,0	2,0**	1,0**	4,0	1,0	1,0	1,0

DLQI = indice dermatologique de la qualité de vie; f.p.s. = fois par semaine; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis

** $p \leq 0,0001$ comparativement au placebo à la 12^e semaine.

^a Il a été démontré que la dose de 25 mg administrée 2 f.p.s. offre la même exposition et la même efficacité qu'une dose de 50 mg administrée une fois par semaine.

Au cours de l'étude III, de la 13^e à la 96^e semaine, le traitement par ENBREL administré durant la phase ouverte a continué d'offrir des améliorations significatives sur le plan clinique aux patients des deux groupes. Après la mise en route du traitement par ENBREL à la 13^e semaine, les patients ayant reçu un placebo jusqu'à la 12^e semaine (groupe placebo/ENBREL) ont connu des améliorations comparables à celles des sujets ayant reçu l'étanercept de la 1^{re} à la 12^e semaine de la période à double insu de l'étude (groupe ENBREL/ENBREL).

Au cours des études I, II et III, les résultats rapportés par les sujets se sont également améliorés chez ceux qui recevaient ENBREL. À la 12^e semaine de traitement, le DLQI des sujets qui étaient traités avec l'une ou l'autre des doses d'ENBREL à l'étude s'était significativement amélioré, de même que les résultats aux six sous-échelles d'évaluation, y compris celles portant sur les symptômes et les impressions, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail et l'école, les relations personnelles et le traitement. Après 12 semaines de traitement, les sujets recevant ENBREL ont été plus nombreux à obtenir un score de 0 au questionnaire DLQI, signe qu'ils n'étaient pas du tout incommodés par leur psoriasis, et ce, pour les six sous-échelles d'évaluation du questionnaire DLQI. Pour les études I et II, un tel score a été obtenu respectivement chez 24 % et 25 % des sujets traités par des doses de 50 mg 2 f.p.s., 12 % et 20 % des sujets traités par des doses de 25 mg 2 f.p.s. contre 2 % et 1 % des sujets ayant reçu le placebo. À la 12^e semaine de l'étude III, le pourcentage de patients présentant un score DLQI de 0 était de 28 % chez les patients traités par ENBREL à 50 mg 2 f.p.s., contre 43 % pour le groupe placebo.

À la 2^e semaine de traitement, les résultats de l'évaluation globale statique du patient et l'amélioration moyenne (exprimée en pourcentage) du DLQI obtenus chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg 2 f.p.s. ou de 50 mg 2 f.p.s. étaient significativement supérieurs à ceux enregistrés chez les sujets ayant reçu le placebo. En outre, les scores obtenus pour les deux échelles sommaires du questionnaire d'évaluation de la santé SF-36, soit celles portant sur les capacités physiques et la santé mentale, s'étaient significativement améliorés à la 12^e semaine de traitement chez les sujets ayant reçu les doses de 25 mg ou de 50 mg 2 f.p.s.

Au cours de l'étude I, 409 sujets dont l'indice PASI s'était amélioré d'au moins 50 % à la 24^e semaine de traitement ont entrepris une période sans médicament, puis une période de reprise du traitement telle que décrite précédemment. Pendant la période sans médicament, la médiane du temps écoulé avant la rechute était de trois mois. Les sujets qui ont repris le traitement par ENBREL à la 12^e et à la 24^e semaine ont tout aussi bien réagi à ce nouveau traitement que lors de la phase réalisée en double insu au début de l'étude (Figure 4).

Dans le cadre de l'étude II, 190 sujets que le hasard avait d'abord assignés au groupe traité à l'aide de doses de 50 mg 2 f.p.s. ont vu leur dose d'ENBREL diminuée à 25 mg 2 f.p.s. à la 12^e semaine, dose qu'ils ont reçue pendant les trois mois suivants. Quelque 77 % des 91 sujets qui avaient obtenu une réponse PASI 75 à la 12^e semaine l'ont conservée jusqu'à la 24^e semaine. Parmi les 23 % de sujets qui n'avaient pas conservé leur réponse PASI 75 à la 24^e semaine, 20 % avaient à ce moment-là une réponse PASI 50, tandis que 3 % n'avaient pas obtenu un tel résultat. Par ailleurs, 32 % des 88 sujets qui n'avaient pas obtenu une réponse PASI 75 à la 12^e semaine avaient atteint ce résultat à la 24^e semaine.

14.6 Psoriasis en plaques chez l'enfant

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ENBREL ont été évaluées au cours d'une étude de 48 semaines, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée à double insu auprès de 211 enfants atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave. Les patients admis à cette étude étaient âgés

de 4 à 17 ans, présentaient une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques (score ≥ 3 à l'évaluation globale statique par le médecin, atteinte touchant au moins 10 % de la surface corporelle et score PASI ≥ 12) et avaient déjà reçu une photothérapie ou un traitement général, ou encore leur état n'était pas maîtrisé de façon satisfaisante par un traitement topique. Étaient exclus de cette étude les sujets atteints de psoriasis en gouttes, d'érythrodermie psoriasique ou de psoriasis pustuleux, ainsi que les sujets ayant présenté une infection grave dans les quatre semaines précédant la période de sélection. L'étude comportait trois périodes de traitement : une première période de 12 semaines, menée à double insu et contrôlée par placebo; une deuxième de 24 semaines en mode ouvert; enfin, une troisième période de 12 semaines, à répartition aléatoire et menée à double insu, d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement. Au moment de la répartition aléatoire de la première période de traitement, les sujets ont été stratifiés en deux groupes selon leur âge (de 4 à 11 ans et de 12 à 17 ans).

Tableau 17. Résumé des caractéristiques démographiques des enfants atteints de psoriasis en plaques qui ont participé à l'essai clinique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe % de sujets féminins (n)
Étude I (Paller <i>et al.</i>)	1 ^{re} partie : multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	ENBREL à 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou placebo par voie s.-c. 1 f.p.s. durant 12 semaines ENBREL : Placebo :	106 105	12,8 (4-17) 12,6 (4-17)	48 % (51) 50 % (52)
	2 ^e partie : multicentrique, ouverte	ENBREL à 0,8 mg/kg en mode ouvert (maximum de 50 mg par dose) par voie s.-c. 1 f.p.s. durant 24 semaines	208	12,7 (4-17)	49 % (102)
	3 ^e partie : multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement	Période de 12 semaines d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement; ENBREL à 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou placebo par voie s.-c. 1 f.p.s.	138	12,7 (4-17)	51 % (70)

s.-c. = sous-cutané; f.p.s. = fois par semaine

Les patients ont reçu ENBREL à raison de 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou un placebo une fois par semaine durant les 12 premières semaines. Quatre semaines ou plus après le début de la période de 12 semaines à double insu et contrôlée par placebo, les sujets dont le psoriasis s'était aggravé depuis le début de l'étude (augmentation d'au moins 50 % du score PASI et hausse absolue d'au moins 4 points par rapport aux valeurs initiales) avaient la possibilité de passer dans un groupe de sauvetage et ainsi de recevoir ENBREL en mode ouvert chaque semaine jusqu'à la 12^e semaine. Après 12 semaines de traitement, ils ont été admis à une période de traitement de 24 semaines en mode ouvert où tous ont reçu la même dose d'ENBREL. Cette dernière période a été suivie d'une période de 12 semaines, d'abord sans médicament puis avec reprise du traitement.

La réponse au traitement a été évaluée 12 semaines après le début du traitement. Elle était définie comme la proportion de patients ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % par rapport au départ. Le score PASI est un résultat composite qui tient compte à la fois de la fraction de la surface corporelle touchée ainsi que de la nature et de la gravité des changements attribuables au psoriasis dans les régions atteintes (induration, érythème et desquamation).

Les autres paramètres évalués comprenaient la proportion de patients ayant obtenu une « disparition complète » ou « quasi complète » du psoriasis à l'évaluation globale statique par le médecin ainsi que la proportion de patients ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 50 % et 90 % par rapport au départ. L'évaluation globale statique du médecin correspond à une échelle comprenant six catégories allant de « 5 = atteinte grave » à « 0 = aucune atteinte »; elle permet de préciser l'évaluation globale faite par le médecin quant à la gravité du psoriasis en plaques en mettant l'accent sur l'induration, l'érythème et la desquamation. La réussite du traitement, exprimée par une disparition complète ou quasi complète, correspondait à une absence d'élévation ou à une élévation minimale des lésions, à une coloration allant jusqu'à rouge pâle dans le cas de l'érythème et, enfin, à l'absence de squames ou à la présence de squames fines sur moins de 5 % de la plaque psoriasique. Les patients qui sont passés au groupe de sauvetage ou pour qui il manquait des données à la 12^e semaine ont été considérés comme des cas d'échec du traitement. Les sujets ayant connu un échec du traitement étaient considérés comme n'ayant pas obtenu une réponse PASI 75, PASI 50 ou PASI 90, ni la disparition complète ou quasi complète des lésions selon l'évaluation globale statique par le médecin.

Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial médian était de 16,4. Selon l'évaluation globale statique par le médecin au départ, 65 % des patients avaient une atteinte modérée, 31 % avaient une atteinte marquée et 3 %, une atteinte grave. Pour l'ensemble des groupes de traitement, la proportion de patients ayant déjà reçu un traitement général ou une photothérapie à cause du psoriasis en plaques était de 57 %.

Les résultats concernant l'efficacité sont résumés au [Tableau 18](#).

Tableau 18. Résultats relatifs au psoriasis chez l'enfant après 12 semaines

	Placebo (N = 105)	ENBREL 0,8 mg/kg 1 fois par semaine (N = 106)
PASI 75, n (%)	12 (11 %)	60 (57 %)ª
PASI 50, n (%)	24 (23 %)	79 (75 %)ª
Évaluation globale statique par le médecin : disparition complète ou quasi complète, n (%)	14 (13 %)	56 (53 %)ª
PASI 90, n (%)	7 (7 %)	29 (27 %)ª

PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis

ª $p < 0,0001$ contre placebo

La valeur de p est calculée au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral avec stratification selon les groupes d'âge (de 4 à 11 ans et de 12 à 17 ans).

Le seuil de signification global pour les paramètres d'évaluation principal et secondaires à la 12^e semaine est contrôlé à 0,05 à l'aide d'une méthode d'analyse séquentielle.

Maintien de la réponse

Afin d'évaluer le maintien de la réponse au traitement, les sujets qui avaient obtenu une réponse PASI 75 à la 36^e semaine ont été soumis une seconde fois à la répartition aléatoire, puis ils ont reçu soit ENBREL ou un placebo durant une période de 12 semaines. Le maintien de la réponse PASI 75 a été évalué à la 48^e semaine et le nombre de patients chez qui la réponse PASI 75 s'était maintenue était plus élevé chez les sujets traités par ENBREL (64 %) que chez ceux du groupe placebo (49 %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le bilan toxicologique préclinique du TNFR:Fc a été dressé chez le singe, le rat, la souris et le lapin. Des études portant sur la toxicité de doses multiples ont été effectuées chez le singe après administration répétée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou oronasale (inhalation). L'incidence et la chronologie de la formation d'anticorps neutralisants ont été caractérisées par des études de toxicité portant sur l'organisme en général ou sur la reproduction, ainsi que par des études toxicologiques particulières menées sur la souris, le rat et le lapin.

Le TNFR:Fc a été bien toléré par toutes les espèces utilisées lors des études toxicologiques précliniques, à des doses plusieurs fois plus élevées que la dose thérapeutique humaine maximum de 0,5 mg/kg (jusqu'à 30 fois supérieures chez le singe et jusqu'à 100 fois supérieures chez le rat et le lapin). Ces doses ont entraîné, chez le singe, le rat et le lapin, des taux d'exposition générale (calculés en fonction de l'ASC) respectivement 30, 45 et 74 fois plus élevés environ que l'exposition observée chez les humains ayant reçu la dose thérapeutique maximum.

Toxicité des doses multiples

Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'injections sous-cutanées bihebdomadaires de 1, de 5 et de 15 mg/kg de TNFR:Fc à des singes pendant 28 jours. Le seul changement potentiellement lié au traitement a consisté en une augmentation du poids des glandes surrénales de guenons ayant reçu des doses de 5 et de 15 mg/kg (augmentation de poids de 34 et de 54 %, respectivement, par rapport aux témoins). Cette observation n'a pas été considérée comme importante sur le plan toxicologique, car le poids des glandes restait dans l'intervalle témoin historique enregistré chez les femelles non traitées dans l'établissement qui les hébergeait. De plus, on ne constatait aucune modification anatomopathologique des surrénales (aussi bien macroscopique que microscopique), ni aucune modification pathologique clinique révélatrice d'un quelconque effet sur la fonction surrénalienne. Par ailleurs, aucun mâle n'a présenté de variation du poids des surrénales, quelle que soit la dose administrée. Le poids des glandes surrénales des femelles traitées par une dose de 1 mg/kg était comparable à celui constaté dans le groupe témoin, ayant reçu l'excipient exclusivement. La C_{max} et l'ASC avaient augmenté parallèlement à la dose les jours 1 et 22, et ce, de façon proportionnelle le premier jour. L'ASC₀₋₀₀ mesurée le jour 22 chez les animaux ayant reçu la dose de 15 mg/kg correspondait à environ 30 fois l'exposition prévue chez les humains. L'exposition générale des macaques de Buffon ayant reçu des doses de 1 et de 5 mg/kg avait diminué le jour 22 par rapport aux valeurs mesurées le jour 1. Les diminutions de la C_{max} et de l'ASC aux doses de 1 et de 5 mg/kg ont été attribuées à la formation d'anticorps anti-TNFR:Fc polyclonaux qui perturbent le test ELISA quantitatif utilisé pour mesurer les concentrations en TNFR:Fc et accélèrent l'élimination du produit par les anticorps. Il est possible qu'à la dose la plus élevée de 15 mg/kg, la production d'anticorps ait été saturée ou inhibée par des concentrations de TNFR:Fc plus élevées.

Aucun effet indésirable n'a été signalé pendant les 14 premières semaines d'une étude de 26 semaines, actuellement en cours et portant sur l'injection sous-cutanée de doses de 1, de 5 et de 15 mg/kg de TNFR:Fc à des singes, deux fois par semaine.

Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les singes après deux semaines d'injections sous-cutanées bihebdomadaires de doses de 15 mg/kg provenant de deux lots de TNFR:Fc produits par deux usines différentes ne fonctionnant pas selon les mêmes échelles de production. En particulier, aucune différence toxicocinétique, ni aucune présence d'anticorps neutralisants n'ont été détectées chez des singes avec l'un ou l'autre lot.

De même, aucun effet lié au traitement n'est survenu chez des singes après l'administration quotidienne, par voie sous-cutanée, de 0,2 ou de 2,0 mg de TNFR:Fc par kg pendant 20 jours. Aucune manifestation différée de toxicité n'a été observée chez les singes gardés sous surveillance pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement.

Aucun effet n'a pu être attribué au traitement chez des singes ayant reçu des doses de 1,5 ou de 15 mg/kg de TNFR:Fc par voie intraveineuse, soit en dose unique, soit quotidiennement pendant trois jours consécutifs. Aucune manifestation différée de toxicité n'est survenue chez les singes gardés en observation pendant les 18 jours suivant l'interruption du traitement.

Les réactions au point d'injection ont été minimales lors de l'administration répétée de TNFR:Fc par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les seuls effets liés au traitement apparus chez des singes traités pendant 28 jours à des doses de TNFR:Fc de 0,15 et de 0,70 mg/kg/jour par inhalation quotidienne étaient propres à cette voie d'administration, à savoir une augmentation du poids des poumons, une infiltration cellulaire périvasculaire microscopique et une histiocytose intra-alvéolaire aux deux doses. Par rapport au groupe témoin, de faibles augmentations du nombre de cellules granulocytaires et du

rapport myéloïdes/érythroïdes (M : E) ont été observées dans la moelle osseuse d'une guenon dans chaque groupe ayant reçu le TNFR:Fc.

Toxicité particulière

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des souris, des rats, des lapins et des macaques de Buffon après l'administration de doses multiples de TNFR:Fc par voie intraveineuse, sous-cutanée ou oronasale. En général, l'incidence des anticorps anti-TNFR:Fc et des anticorps neutralisants a augmenté avec le temps. Des anticorps anti-TNFR:Fc ont été détectés chez des singes après 15 jours d'administration sous-cutanée bihebdomadaire, puis dans presque tous les animaux à partir de la 3^e ou 4^e semaine. Chez les singes ayant reçu quotidiennement une injection sous-cutanée de TNFR:Fc pendant 20 jours, ces anticorps ont continué à circuler pendant au moins 14 jours après l'arrêt du médicament.

Des anticorps neutralisants ont été détectés dès la première semaine suivant l'instauration d'une administration sous-cutanée bihebdomadaire de 1 mg de TNFR:Fc par kg à des souris et à des rats, et dès le 10^e jour chez des lapins. Après quatre semaines d'administration sous-cutanée de TNFR:Fc deux fois par semaine, des anticorps neutralisants ont été détectés chez la presque totalité des rats, des souris et des lapins qui avaient reçu 1 ou 25 mg/kg de TNFR:Fc. En revanche, on n'en a pas décelé lors d'études sur la reproduction fondées sur l'injection quotidienne de 5 à 50 mg/kg ou de 3 à 30 mg/kg de TNFR:Fc à des rates gravides, et ce, pendant des périodes de 12 jours dans le premier cas, ou pouvant atteindre 15 jours dans le deuxième. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des lapines gravides après 15 jours d'administration sous-cutanée de doses de 5, de 15 ou de 50 mg/kg. L'incidence de ce phénomène a été plus faible, et le temps écoulé avant son apparition, plus long chez les singes que dans les autres espèces.

Suite à l'administration sous-cutanée de TNFR:Fc à des singes, deux fois par semaine, des anticorps neutralisants ont été détectés le jour 26 chez 1 des 6 singes traités par 1 mg/kg de TNFR:Fc. Ces anticorps restaient indétectables le jour 26 chez des singes ayant reçu 5 ou 15 mg/kg de TNFR:Fc par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Ces données confirment que le singe est l'espèce de choix pour les études sur la toxicité de doses multiples.

L'incidence d'apparition d'anticorps anti-TNFR:Fc et d'anticorps neutralisants est apparue plus faible avec les doses élevées de TNFR:Fc. Une hypothèse formulée pour expliquer ce phénomène veut que l'anticorps du test ELISA ne puisse détecter que les anticorps anti-TNFR:Fc libres, c.-à-d. non liés au TNFR:Fc présent dans l'échantillon de sérum. Peu d'anticorps sont dès lors détectés, même en présence de concentrations élevées en anticorps anti-TNFR:Fc circulants, si ces anticorps sont liés au TNFR:Fc. Selon une autre hypothèse, il est possible que des taux élevés de TNFR:Fc saturer ou inhibent la production d'anticorps.

La détection d'anticorps neutralisants est également perturbée en présence de complexes anticorps-TNFR:Fc circulants. Une concentration sérique de 100 ng/mL de TNFR:Fc suffit à empêcher la détection d'anticorps par le dosage des anticorps neutralisants. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des singes auxquels du TNFR:Fc avait été administré par inhalation. Les faibles concentrations sériques en TNFR:Fc (moins de 60 ng/mL) observées dans cette étude (par rapport à celles constatées dans d'autres études portant sur des singes) ne perturberaient pas la détection des anticorps neutralisants.

Toxicité pour la reproduction

L'administration sous-cutanée quotidienne, au cours de la période d'organogenèse, de doses de TNFR:Fc allant jusqu'à 100 fois la dose clinique prévue n'a apparemment entraîné aucun effet indésirable ni sur des rates ou des lapines gravides, ni sur leur portée. En se fondant sur l'ASC, l'exposition générale de ces animaux consécutive à l'administration de ces doses était

jusqu'à 45 à 74 fois supérieure environ à celle qu'on observerait chez des humains qui auraient reçu la dose thérapeutique maximum. Les valeurs de l'ASC₀₋₂₄ observées chez les rates ou les lapines ont été triplées afin de comparer les effets de l'administration quotidienne à ces animaux à ceux d'une administration tous les trois jours à l'être humain lorsqu'il s'est agi de déterminer les ratios d'exposition (ASC des rates ou des lapines/ASC chez l'être humain).

Le bilan pharmacocinétique du TNFR:Fc chez les femelles d'animaux gravides s'est révélé similaire à celui observé chez les rates et les guenons non gravides.

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez le lapin, mais non chez le rat, suite à l'administration sous-cutanée quotidienne de TNFR:Fc pendant la période d'organogenèse.

Pouvoir mutagène

Ni les résultats des essais portant sur le pouvoir mutagène du TNFR:Fc sur les bactéries et les cellules du lymphome de la souris, ni ceux des études consacrées aux aberrations chromosomiques humaines et aux micronoyaux de la souris ne font craindre l'existence d'un risque génotoxique pour l'être humain.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**Enbrel**^{MD}

étanercept injection

Seringue préremplie jetable

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **ENBREL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ENBREL**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Infections graves.** Des cas d'infections graves, comme la tuberculose ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par ENBREL ou par d'autres antagonistes du TNF, et certains n'y ont pas survécu. Dans de très rares cas, une réactivation du virus de l'hépatite B a été observée chez des patients ayant déjà contracté ce virus. Si vous avez tendance à contracter des infections facilement ou croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par ENBREL, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris ENBREL, à un âge inférieur à 18 ans.

Pourquoi ENBREL est-il utilisé?

ENBREL est un médicament destiné au traitement des personnes atteintes d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». ENBREL est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » ainsi qu'aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis et aux enfants atteints d'une forme grave de psoriasis. La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires qui s'attaquent aux articulations. Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques ») qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Le rhumatisme psoriasique s'observe habituellement chez des patients atteints de psoriasis et touche à la fois les articulations et la peau.

Comment ENBREL agit-il?

ENBREL est un type de protéine appelée « antagoniste du facteur de nécrose tumorale » (TNF, *tumor necrosis factor*). Il bloque l'action du TNF-alpha, une substance fabriquée par le système immunitaire. L'organisme des personnes atteintes d'une maladie immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-

alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure dans les articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques »), qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ENBREL peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires et cutanées. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, ENBREL peut être efficace pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur, la raideur matinale et la fatigue), contribuer à améliorer la capacité à accomplir des activités quotidiennes simples (comme s'habiller, marcher et emprunter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ENBREL peut être efficace pour faire disparaître les lésions et améliorer la qualité de vie (notamment en ce qui a trait aux relations personnelles, au travail, aux activités quotidiennes et à la satisfaction à l'égard du traitement).

Dans combien de temps vais-je ressentir les effets d'ENBREL?

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes, dans les deux premières semaines chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, et dans les quatre premières semaines chez les enfants atteints de psoriasis. Au cours des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet dans les trois premiers mois de traitement aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et cet effet s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par ENBREL chez le quart des patients, dans les trois premiers mois de traitement chez la moitié des patients et dans les neuf premiers mois de traitement chez les trois quarts des patients.

Au cours de ces études, environ 2 % des patients traités par ENBREL ont interrompu ce traitement en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par ENBREL ont interrompu ce traitement en raison d'une absence d'amélioration.

Quels sont les ingrédients d'ENBREL?

Ingrédient médicamenteux : étanercept

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, saccharose et eau pour préparations injectables, USP.

ENBREL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les **seringues préremplies jetables** sont présentées en doses de 25 mg* (0,51 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL).

Les **auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD}** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL).

* Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

Ne prenez pas ENBREL si :

- Vous avez déjà fait une réaction allergique à ENBREL ou à l'un de ses ingrédients.
- Une infection s'est propagée dans tout votre organisme (sepsie).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ENBREL afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez une infection. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à ENBREL.
- Vous présentez des symptômes d'infection tels que : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes semblables à ceux de la grippe, essoufflement, sang dans vos sécrétions, perte de poids, douleurs musculaires, zones rouges, chaudes ou douloureuses sur votre peau, plaies sur votre corps, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude et grande fatigue.
- Vous avez des antécédents d'infection récidivante ou d'une autre affection, comme le diabète, le VIH ou une déficience du système immunitaire, qui pourrait faire augmenter le risque que vous contractiez une infection.
- Vous avez la tuberculose (TB), ou avez été en contact étroit avec une personne qui a ou qui a eu cette maladie. On devra vérifier si vous êtes atteint de la TB. Votre médecin doit vous faire subir un test de dépistage de la TB avant la mise en route du traitement par ENBREL.
- Vous êtes né, avez vécu ou avez voyagé dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.
- Vous résidez, avez résidé ou avez voyagé dans une région où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose) est plus élevé. Ces infections pourraient survenir ou s'aggraver avec la prise d'ENBREL. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire ou présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement par ENBREL. Les patients recevant ENBREL ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Vous prenez un médicament appelé Kineret^{MD} (anakinra) ou Orencia^{MD} (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir la section Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENBREL ci-après).

- Vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus varicelle-zona (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Votre médecin doit vous suivre étroitement en vue d'évaluer les signes et symptômes de la TB durant le traitement par ENBREL, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de TB (toux sèche persistante, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

Autres mises en garde à connaître

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ENBREL. Ces effets secondaires graves comprennent :

- **Maladies du système nerveux central.** De rares cas de troubles du système nerveux ont été observés chez des personnes qui prenaient ENBREL ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs optiques. Les symptômes suivants peuvent être causés par une atteinte du système nerveux : engourdissement ou fourmillements dans tout le corps, altération de la vue, faiblesse dans les bras ou les jambes, et étourdissements.
- **Troubles sanguins.** Chez certains patients, l'organisme ne parvient plus à fabriquer suffisamment de globules sanguins pour combattre les infections ou pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou êtes pris d'une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide d'interrompre votre traitement. Certaines personnes peuvent également présenter des symptômes semblables à ceux du lupus (éruption cutanée située sur le visage et sur les bras, qui empire au soleil), mais qui peuvent disparaître quand on cesse de prendre ENBREL.
- **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut-être de ne pas vous traiter par ENBREL ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** ENBREL a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème (gonflement) du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par ENBREL, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, pourraient être exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par ENBREL peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.

- **Troubles associés au foie** (hépatite auto-immune). Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, peuvent présenter des troubles associés au foie. Ces troubles peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes : grande fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, manque d'appétit ou vomissements, douleurs sur le côté droit de votre estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par ENBREL, ou même après l'arrêt du traitement.
- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par ENBREL, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou des bosses pouvant être remplies de pus. Votre médecin pourrait décider d'interrompre le traitement par ENBREL.
- **Infections graves.** ENBREL peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'ENBREL peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par ENBREL, notamment des infections qui se propagent dans tout le corps, par exemple la tuberculose, la légionellose (habituellement une pneumonie bactérienne) et la listériose (qui provient habituellement d'aliments contaminés). D'autres infections causées par des virus, des champignons, des bactéries ou des parasites pourraient se produire. Ces infections ont parfois causé des décès.

Puis-je prendre ENBREL si je suis enceinte ou si j'allaité?

La sécurité d'emploi d'ENBREL n'a pas été établie chez la femme enceinte.

Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous envisagez de le devenir pendant votre traitement par ENBREL, informez-en votre médecin. Si vous avez pris ENBREL pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

ENBREL peut se retrouver dans le lait maternel. ENBREL n'a pas fait l'objet d'études chez la femme qui allaite; ses effets sur le nourrisson allaité ne sont donc pas connus. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la meilleure manière de nourrir votre bébé pendant le traitement par ENBREL.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENBREL :

Avant de commencer à prendre ENBREL, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez des médicaments contre d'autres affections (par exemple, médicament contre l'hypertension). Vous devez également l'informer de tout médicament en vente libre, produit à base de plantes et supplément vitaminique ou minéral que vous prenez.

Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des médicaments pour maîtriser votre diabète, votre médecin peut juger que vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant que vous prenez ENBREL.

Renseignements généraux sur ENBREL

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. **Ne** prenez **PAS** ENBREL dans le but de traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Même si une personne est atteinte de la même maladie que vous, **ne** lui donnez **PAS** ENBREL.

Puis-je utiliser ENBREL si je prends déjà d'autres médicaments pour traiter ma polyarthrite rhumatoïde, mon arthrite juvénile idiopathique, mon rhumatisme psoriasique, ma spondylarthrite ankylosante ou une autre maladie?

Chez les adultes, ENBREL peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir ENBREL avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Kineret^{MD} (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Orencia^{MD} (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise d'ENBREL avec du cyclophosphamide (utilisé dans le traitement du cancer ou d'autres maladies immunitaires) n'est pas recommandée. Votre risque de survenue de certains cancers pourrait augmenter si vous prenez ENBREL en association avec le cyclophosphamide.

Comment faut-il prendre ENBREL?

ENBREL doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ENBREL, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des stéroïdes sous ordonnance, selon les recommandations de votre médecin.

Dose habituelle

Que vous soyez atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'une seringue préremplie jetable de 50 mg ou en deux injections à l'aide de la seringue préremplie jetable de 25 mg*. Votre médecin vous dira si ces deux injections administrées à l'aide de la seringue préremplie jetable de 25 mg* doivent être faites le même jour, une fois par semaine, ou deux fois par semaine, à trois ou quatre jours d'écart.

Si vous êtes atteint de psoriasis, la dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine, administrée à l'aide d'une seringue préremplie jetable à 50 mg ou de deux seringues préremplies jetables à 25 mg*.

La dose d'ENBREL qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose. **L'emploi de la seringue préremplie jetable de 50 mg n'est**

* Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

recommandé que chez les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus. ENBREL doit être administré par un adulte responsable ou sous la surveillance d'un tel adulte.

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose d'ENBREL avant qu'on vous ait appris comment le faire. Vous pouvez appeler votre médecin ou le service d'information gratuit en composant le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) si vous avez des questions à poser sur ENBREL ou sur la façon de l'injecter, que ce soit à vous-même ou à votre enfant. Un membre de votre entourage peut également vous aider à vous administrer vos injections. Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

Surdosage

Appelez votre médecin si, par mégarde, vous vous êtes administré des injections trop rapprochées.

Si vous pensez avoir pris trop d'ENBREL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre ENBREL, injectez-vous votre dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez ensuite la dose suivante selon l'horaire habituel. En cas de doute, appelez votre professionnel de la santé pour savoir quand il faut vous injecter votre prochaine dose. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant sans frais le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

Seringue préremplie jetable d'ENBREL

Veillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une injection d'ENBREL à l'aide d'une seringue préremplie jetable.

Important : La seringue préremplie d'ENBREL ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Conservation de la seringue préremplie d'ENBREL

- Conservez la seringue préremplie d'ENBREL au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Laissez la seringue préremplie d'ENBREL dans son emballage d'origine afin de la protéger de la lumière et des bris.
- Au besoin, vous pouvez conserver la seringue préremplie d'ENBREL à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.
- Une fois que la seringue préremplie d'ENBREL a atteint la température ambiante, elle ne doit pas être remise au réfrigérateur.
- Jetez après 60 jours toute seringue préremplie d'ENBREL qui a été conservée à la température ambiante.
- **Ne conservez pas** la seringue préremplie d'ENBREL à des températures extrêmement chaudes ou froides. Par exemple, évitez de la laisser dans le coffre à gants ou le coffre arrière de votre véhicule.
- **Ne pas congeler.**

- **Ne pas secouer.**
- **Conservez la seringue préremplie d'ENBREL et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Si vous avez la moindre question au sujet de la conservation de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

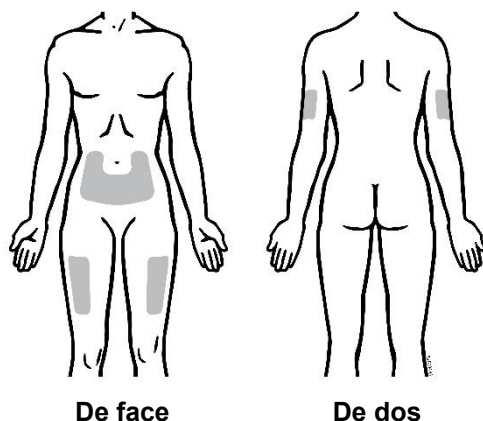
ÉTAPE 1 : Préparation du matériel

1. Choisissez une surface de travail propre, bien éclairée et plane, comme une table.
2. Sortez du réfrigérateur la boîte contenant les seringues préremplies d'ENBREL et posez-la sur votre surface de travail. Prenez une seringue préremplie et déposez-la sur votre surface de travail. Avec précaution, retirez la seringue préremplie de la boîte en tirant à la verticale. **Ne secouez PAS** la seringue préremplie d'ENBREL. Remettez la boîte contenant les autres seringues préremplies dans le réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Vous pouvez également conserver la boîte contenant les seringues préremplies non utilisées à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.
3. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie. **N'utilisez PAS** la seringue préremplie si la date est passée ou si la seringue préremplie a été conservée à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité). Communiquez avec votre pharmacien ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.
4. **N'utilisez PAS** la seringue préremplie si la gaine de l'aiguille est manquante ou si elle n'est pas fixée solidement. Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).
5. Afin de rendre l'injection moins désagréable, laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante, ce qui devrait prendre environ 15 à 30 minutes. **N'enlevez PAS** la gaine qui recouvre l'aiguille tout de suite. **N'essayez PAS** de réchauffer ENBREL d'une autre manière (au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude, par exemple).
6. Réunissez le reste du matériel nécessaire à l'injection, soit un tampon imbibé d'alcool, un tampon d'ouate ou de gaze, et un contenant pour objets pointus et tranchants (voir **ÉTAPE 4 : Mise au rebut du matériel**).
7. Lavez-vous bien les mains à l'eau tiède et au savon.
8. Assurez-vous que la solution contenue dans la seringue préremplie est limpide et incolore. Vous pourriez remarquer la présence de petites particules blanches dans la solution. Ces particules contiennent ENBREL et ne sont pas anormales. Cependant, **n'injectez PAS la solution si elle est trouble, a changé de couleur, ou contient des particules colorées ou de grande taille**; composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

ÉTAPE 2 : Choix et préparation d'un point d'injection

1. Les endroits recommandés pour l'injection d'ENBREL au moyen d'une seringue préremplie sont les suivants :

- Le milieu du devant de la cuisse
- Le ventre (l'abdomen), sauf dans un rayon de **5 centimètres (2 pouces)** autour du nombril
- La partie externe du haut du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection)



2. Changez d'endroit à chaque injection. **N'injectez PAS** ENBREL là où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'un bleu. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.
3. Si vous êtes atteint de psoriasis, vous devriez éviter de vous injecter le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et squameuse ou dans une lésion.
4. Pour préparer la peau à recevoir l'injection d'ENBREL, frottez-la avec un tampon imbibé d'alcool. **N'y touchez plus jusqu'à ce que vous injectiez le médicament.**

ÉTAPE 3 : Injection d'ENBREL à partir d'une seringue préremplie

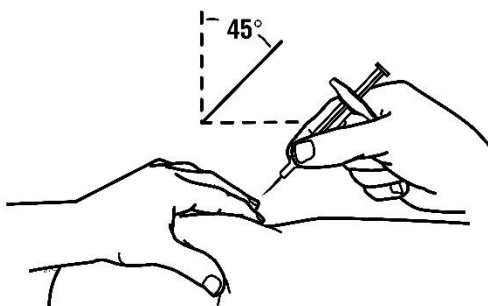
N'enlevez PAS la gaine de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à injecter le médicament.

1. Prenez la seringue préremplie que vous aviez déposée sur votre surface de travail. Lorsque vous êtes prêt à faire l'injection, tenez le corps de la seringue préremplie d'une main et de l'autre, tirez en ligne droite sur la gaine qui recouvre l'aiguille pour l'enlever. **Ne** laissez **pas** la seringue préremplie plus de 5 minutes sans la gaine de l'aiguille, car le médicament pourrait sécher.

Pour éviter d'endommager l'aiguille, **ne** tournez **pas** et **ne** pliez **pas** la gaine de l'aiguille pour l'enlever, et **n'essayez pas** de replacer la gaine de l'aiguille sur la seringue préremplie.

Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille au moment où vous enlevez la gaine de l'aiguille, ce qui est normal. **Ne** touchez **pas** à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. **Évitez** de heurter ou de toucher le piston afin de prévenir toute fuite de liquide.

2. En tenant la seringue avec son aiguille pointée vers le haut, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapotez **délicatement** la seringue pour les faire remonter à la surface tout près de l'aiguille. Poussez ensuite lentement le piston pour les expulser.
3. D'une main, tenez la seringue comme s'il s'agissait d'un crayon et de l'autre, pincez délicatement la zone de peau nettoyée et tenez-la fermement.
4. Enfoncez l'aiguille dans la peau d'un coup sec, comme si vous lanciez une fléchette, à un angle de 45 degrés.



5. Une fois l'aiguille complètement enfoncée dans la peau, relâchez la peau que vous pincez. De votre main libre, tenez la seringue près de la base afin de la stabiliser. Poussez ensuite sur le piston afin d'injecter toute la solution d'ENBREL à un rythme lent et constant.
6. Une fois la seringue vide, retirez l'aiguille de la peau, toujours à un angle de 45 degrés. Un léger saignement peut se produire au point d'injection. Vous pouvez presser un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection pendant 10 secondes. **Ne** frictionnez **pas** la peau à cet endroit. Au besoin, appliquez-y un pansement.

ÉTAPE 4 : Mise au rebut du matériel

La seringue ne doit **jamais** être réutilisée. **Ne** remettez **jamais** en place la gaine d'une aiguille.

Jetez les seringues préremplies dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. **Ne** jetez **pas** les seringues préremplies dans les ordures ménagères.

Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant domestique qui :

- est fait de plastique ultrarésistant;
- se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations et qui empêche les objets pointus et tranchants de s'en échapper;
- reste debout et stable pendant l'emploi;
- est étanche;
- est pourvu d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.

Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants sera presque plein, vous devrez respecter les règles en vigueur dans votre région afin de vous défaire de votre contenant pour objets pointus et tranchants comme il se doit. Il peut y avoir des lois locales encadrant l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

- **Ne réutilisez pas** la seringue.
- **Ne recyclez pas** la seringue ou le contenant pour objets pointus et tranchants, et **ne** les jetez **pas** avec les ordures ménagères.

Important : Gardez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

Un professionnel de la santé qui connaît bien ENBREL devrait pouvoir répondre à toutes vos questions. Composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour de plus amples renseignements.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENBREL?

Comme tous les médicaments, ENBREL peut provoquer des effets secondaires. La plupart d'entre eux sont légers ou modérés, mais certains peuvent être graves et exiger un traitement.

Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?

Lors des études où on a comparé ENBREL à un placebo (produit inactif), les effets secondaires qui ont été plus fréquents chez les patients traités par ENBREL ont été les suivants :

- Des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et ont pris la forme d'une rougeur, d'une enflure, de démangeaisons ou de bleus. Elles disparaissent habituellement dans les 3 à 5 jours. Si l'endroit où le médicament a été injecté est douloureux, rouge ou enflé et si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- Des infections des voies respiratoires supérieures (sinusites).
- Des maux de tête.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez ENBREL. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Réactions aux points d'injection		X	
COURANT Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		X	
Maux de tête	X		
PEU COURANT Infections graves		X	X
Tuberculose		X	
Troubles nerveux		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

La seringue préremplie ENBREL doit être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler ENBREL.** Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur, ENBREL reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur la seringue.

ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe du soleil, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

Pour en savoir davantage au sujet d'ENBREL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en appelant sans frais la ligne d'information et de soutien des services ENLIVEN^{MD} au 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site www.enbrel.ca.

Ce dépliant a été rédigé par AMGEN CANADA INC., pour le compte d'IMMUNEX CORPORATION.

Dernière révision : 7 mai 2025

© 2003-2025 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**Enbrel**^{MD}

étanercept injection

Auto-injecteur prérempli à usage unique **SureClick**^{MD}

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **ENBREL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ENBREL**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Infections graves.** Des cas d'infections graves, comme la tuberculose ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par ENBREL ou par d'autres antagonistes du TNF, et certains n'y ont pas survécu. Dans de très rares cas, une réactivation du virus de l'hépatite B a été observée chez des patients ayant déjà contracté ce virus. Si vous avez tendance à contracter des infections facilement ou croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par ENBREL, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris ENBREL, à un âge inférieur à 18 ans.

Pourquoi **ENBREL** est-il utilisé?

ENBREL est un médicament destiné au traitement des personnes atteintes d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». ENBREL est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » ainsi qu'aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis et aux enfants atteints d'une forme grave de psoriasis. La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires qui s'attaquent aux articulations. Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques ») qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Le rhumatisme psoriasique s'observe habituellement chez des patients atteints de psoriasis et touche à la fois les articulations et la peau.

Comment **ENBREL** agit-il?

ENBREL est un type de protéine appelée « antagoniste du facteur de nécrose tumorale » (TNF, *tumor necrosis factor*). Il bloque l'action du TNF-alpha, une substance fabriquée par le système immunitaire. L'organisme des personnes atteintes d'une maladie immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de

l'enflure dans les articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses (« lésions cutanées psoriasiques »), qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ENBREL peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires et cutanées. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, ENBREL peut être efficace pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite inflammatoire (comme la douleur, la raideur matinale et la fatigue), contribuer à améliorer la capacité à accomplir des activités quotidiennes simples (comme s'habiller, marcher et emprunter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ENBREL peut être efficace pour faire disparaître les lésions et améliorer la qualité de vie (notamment en ce qui a trait aux relations personnelles, au travail, aux activités quotidiennes et à la satisfaction à l'égard du traitement).

Dans combien de temps vais-je ressentir les effets d'ENBREL?

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes, dans les deux premières semaines chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, et dans les quatre premières semaines chez les enfants atteints de psoriasis. Au cours des études cliniques, le médicament a généralement exercé son plein effet dans les trois premiers mois de traitement aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et cet effet s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par ENBREL chez le quart des patients, dans les trois premiers mois de traitement chez la moitié des patients et dans les neuf premiers mois de traitement chez les trois quarts des patients.

Au cours de ces études, environ 2 % des patients traités par ENBREL ont interrompu ce traitement en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par ENBREL ont interrompu ce traitement en raison d'une absence d'amélioration.

Quels sont les ingrédients d'ENBREL?

Ingrédient médicinal : étanercept

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, saccharose et eau pour préparations injectables, USP.

ENBREL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les **seringues préremplies jetables** sont présentées en doses de 25 mg* (0,51 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,47 mL) et de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL).

Les **auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD}** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,94 mL).

* Les seringues préremplies jetables à 25 mg ne sont pas commercialisées au Canada.

Ne prenez pas ENBREL si :

- Vous avez déjà fait une réaction allergique à ENBREL ou à l'un de ses ingrédients.
- Une infection s'est propagée dans tout votre organisme (sepsie).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ENBREL afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez une infection. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à ENBREL.
- Vous présentez des symptômes d'infection tels que : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes semblables à ceux de la grippe, essoufflement, sang dans vos sécrétions, perte de poids, douleurs musculaires, zones rouges, chaudes ou douloureuses sur votre peau, plaies sur votre corps, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude et grande fatigue.
- Vous avez des antécédents d'infection récidivante ou d'une autre affection, comme le diabète, le VIH ou une déficience du système immunitaire, qui pourrait faire augmenter le risque que vous contractiez une infection.
- Vous avez la tuberculose (TB), ou avez été en contact étroit avec une personne qui a ou qui a eu cette maladie. On devra vérifier si vous êtes atteint de la TB. Votre médecin doit vous faire subir un test de dépistage de la TB avant la mise en route du traitement par ENBREL.
- Vous êtes né, avez vécu ou avez voyagé dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.
- Vous résidez, avez résidé ou avez voyagé dans une région où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmoses, coccidioïdomycose, blastomycose) est plus élevé. Ces infections pourraient survenir ou s'aggraver avec la prise d'ENBREL. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire ou présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement par ENBREL. Les patients recevant ENBREL ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Vous prenez un médicament appelé Kineret^{MD} (anakinra) ou Orencia^{MD} (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir la section Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENBREL ci-après).
- Vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus varicelle-zona (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Votre médecin doit vous suivre étroitement en vue d'évaluer les signes et symptômes de la TB durant le traitement par ENBREL, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de TB (toux sèche persistante, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

Autres mises en garde à connaître

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ENBREL. Ces effets secondaires graves comprennent :

- **Maladies du système nerveux central.** De rares cas de troubles du système nerveux ont été observés chez des personnes qui prenaient ENBREL ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs optiques. Les symptômes suivants peuvent être causés par une atteinte du système nerveux : engourdissement ou fourmillements dans tout le corps, altération de la vue, faiblesse dans les bras ou les jambes, et étourdissements.
- **Troubles sanguins.** Chez certains patients, l'organisme ne parvient plus à fabriquer suffisamment de globules sanguins pour combattre les infections ou pour arrêter les saignements. Cela peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou êtes pris d'une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide d'interrompre votre traitement. Certaines personnes peuvent également présenter des symptômes semblables à ceux du lupus (éruption cutanée située sur le visage et sur les bras, qui empire au soleil), mais qui peuvent disparaître quand on cesse de prendre ENBREL.
- **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut-être de ne pas vous traiter par ENBREL ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** ENBREL a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème (gonflement) du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par ENBREL, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, incluant ENBREL, pourraient être exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par ENBREL peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.
- **Troubles associés au foie** (hépatite auto-immune). Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris ENBREL, peuvent présenter des troubles associés au foie. Ces troubles peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Appelez

immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes : grande fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, manque d'appétit ou vomissements, douleurs sur le côté droit de votre estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par ENBREL, ou même après l'arrêt du traitement.

- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par ENBREL, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou des bosses pouvant être remplies de pus. Votre médecin pourrait décider d'interrompre le traitement par ENBREL.
- **Infections graves.** ENBREL peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'ENBREL peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par ENBREL, notamment des infections qui se propagent dans tout le corps, par exemple la tuberculose, la légionellose (habituellement une pneumonie bactérienne) et la listériose (qui provient habituellement d'aliments contaminés). D'autres infections causées par des virus, des champignons, des bactéries ou des parasites pourraient se produire. Ces infections ont parfois causé des décès.

Puis-je prendre ENBREL si je suis enceinte ou si j'allaité?

La sécurité d'emploi d'ENBREL n'a pas été établie chez la femme enceinte.

Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous envisagez de le devenir pendant votre traitement par ENBREL, informez-en votre médecin. Si vous avez pris ENBREL pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

ENBREL peut se retrouver dans le lait maternel. ENBREL n'a pas fait l'objet d'études chez la femme qui allaite; ses effets sur le nourrisson allaité ne sont donc pas connus. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la meilleure manière de nourrir votre bébé pendant le traitement par ENBREL.

Si ces renseignements suscitent des inquiétudes ou des questions, consultez votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENBREL :

Avant de commencer à prendre ENBREL, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez des médicaments contre d'autres affections (par exemple, médicament contre l'hypertension). Vous devez également l'informer de tout médicament en vente libre, produit à base de plantes et supplément vitaminique ou minéral que vous prenez.

Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des médicaments pour maîtriser votre diabète, votre médecin peut juger que vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant que vous prenez ENBREL.

Renseignements généraux sur ENBREL

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. **Ne** prenez **PAS** ENBREL dans le but de traiter une

affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Même si une personne est atteinte de la même maladie que vous, **ne** lui donnez **PAS** ENBREL.

Puis-je utiliser ENBREL si je prends déjà d'autres médicaments pour traiter ma polyarthrite rhumatoïde, mon arthrite juvénile idiopathique, mon rhumatisme psoriasique, ma spondylarthrite ankylosante ou une autre maladie?

Chez les adultes, ENBREL peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir ENBREL avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Kineret^{MD} (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser ENBREL avec Orencia^{MD} (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise d'ENBREL avec du cyclophosphamide (utilisé dans le traitement du cancer ou d'autres maladies immunitaires) n'est pas recommandée. Votre risque de survenue de certains cancers pourrait augmenter si vous prenez ENBREL en association avec le cyclophosphamide.

Comment faut-il prendre ENBREL?

ENBREL doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ENBREL, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des stéroïdes sous ordonnance, selon les recommandations de votre médecin.

Dose habituelle

Que vous soyez atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} à 50 mg.

Si vous êtes atteint de psoriasis, la dose d'attaque d'ENBREL recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine, administrée à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} à 50 mg.

La dose d'ENBREL qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose. **L'emploi de l'auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} à 50 mg n'est recommandé que chez les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus.** ENBREL doit être administré par un adulte responsable ou sous la surveillance d'un tel adulte.

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose d'ENBREL avant qu'on vous ait appris comment le faire. Vous pouvez appeler votre médecin ou le service d'information gratuit en composant le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) si vous avez des questions à poser sur ENBREL ou sur la façon de l'injecter, que ce soit à vous-même ou à votre enfant. Un membre de votre entourage peut également vous aider à vous administrer vos injections. Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

Surdosage

Appelez votre médecin si, par mégarde, vous vous êtes administré des injections trop rapprochées.

Si vous pensez avoir pris trop d'ENBREL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

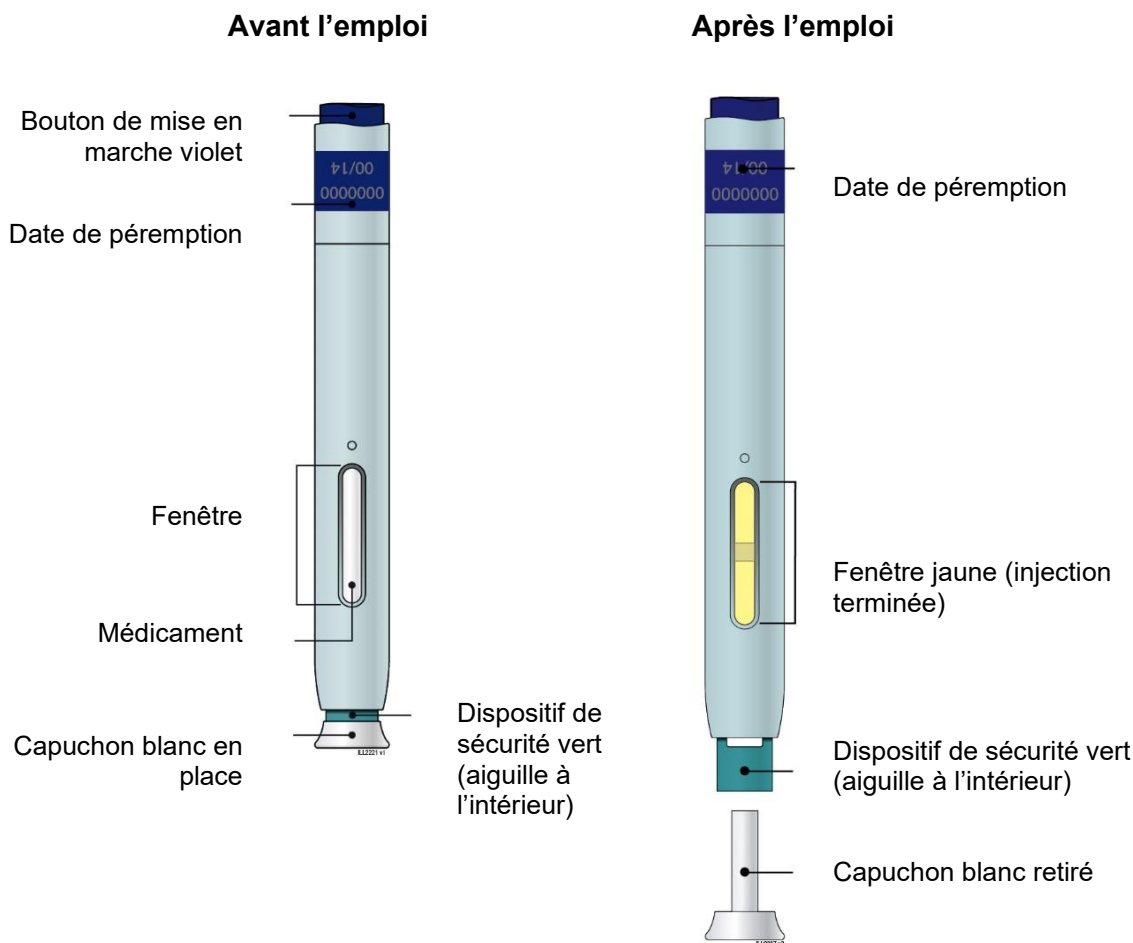
Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre ENBREL, injectez-vous votre dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez ensuite la dose suivante selon l'horaire habituel. En cas de doute, appelez votre professionnel de la santé pour savoir quand il faut vous injecter votre prochaine dose. Vous pouvez également appeler notre service d'information en composant sans frais le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} ENBREL

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection d'ENBREL à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD}.

Diagramme des pièces



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur du dispositif de sécurité vert.

Important

Renseignements importants – À lire avant l'injection d'ENBREL

- Il est important de **ne pas** tenter de vous faire vous-même l'injection ou de la faire à quelqu'un d'autre, à moins d'avoir reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.

Conservation de l'auto-injecteur SureClick^{MD} ENBREL

- Conservez l'auto-injecteur et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Gardez l'auto-injecteur dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Gardez l'auto-injecteur au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

- Après avoir été retiré du réfrigérateur, l'auto-injecteur peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.
- Une fois qu'ENBREL a atteint la température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur.
- Jetez ENBREL s'il a été conservé à la température ambiante plus de 60 jours.
- **Ne** conservez **pas** l'auto-injecteur à des températures extrêmement chaudes ou froides. Par exemple, évitez de le laisser dans le coffre à gants ou le coffre arrière de votre véhicule.
- **Ne** congelez **pas** l'auto-injecteur et **ne** l'utilisez **pas** s'il a été congelé.

Utilisation de l'auto-injecteur SureClick^{MD} ENBREL

- N'utilisez **pas** l'auto-injecteur après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, ou s'il a été conservé à la température ambiante pendant plus de 60 jours (selon la première éventualité).
- **Ne** secouez **pas** l'auto-injecteur.
- N'enlevez **pas** le capuchon blanc de l'auto-injecteur avant d'être prêt à faire l'injection. Retirer le capuchon pendant plus de 5 minutes peut faire sécher le médicament.
- N'utilisez **pas** l'auto-injecteur s'il a été échappé sur une surface dure. L'auto-injecteur pourrait être endommagé même si le bris n'est pas visible. Utilisez un nouvel auto-injecteur, et composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).
- L'auto-injecteur ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
- **Seuls les enfants pesant au moins 63 kg (138 lb) peuvent utiliser l'auto-injecteur SureClick^{MD} ENBREL. Les enfants de moins de 63 kg (138 lb) doivent utiliser ENBREL sous une autre forme.**

Pour de plus amples renseignements ou pour obtenir de l'aide, communiquez avec votre professionnel de la santé ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

ÉTAPE 1 : Préparation à l'injection d'ENBREL

A. Retirez l'auto-injecteur de la boîte.

Avec précaution, sortez l'auto-injecteur de la boîte en le gardant à la verticale.

Avant de faire l'injection, vérifiez toujours l'étiquette de l'auto-injecteur pour vous assurer qu'il s'agit du bon médicament et de la bonne dose d'ENBREL.

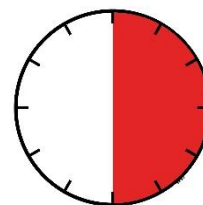
Remettez au réfrigérateur l'emballage d'origine contenant les autres auto-injecteurs inutilisés.

Vous pouvez également conserver les auto-injecteurs inutilisés à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C pendant au plus 60 jours.

Attendez au moins **30** minutes pour que l'auto-injecteur atteigne la température ambiante avant de faire l'injection.

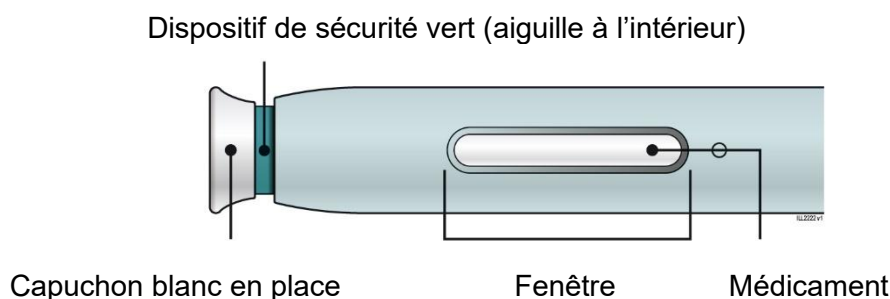
Cette mesure est importante pour l'administration de la dose complète et aide à faire en sorte que l'injection soit moins désagréable. L'injection d'ENBREL peut demander plus de temps s'il n'a pas atteint la température ambiante. **Ne** faites **pas** réchauffer l'auto-injecteur. Laissez-le atteindre la température ambiante naturellement.

30 minutes



- **Ne** remettez **pas** l'auto-injecteur au réfrigérateur une fois qu'il a atteint la température ambiante.
- **N'essayez pas** de réchauffer l'auto-injecteur en utilisant une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'exposez pas** l'auto-injecteur à la lumière directe du soleil.
- **Ne** secouez **pas** l'auto-injecteur.
- **N'enlevez pas** tout de suite le capuchon blanc de l'auto-injecteur.

B. Inspectez l'auto-injecteur SureClick^{MD} ENBREL.



En regardant par la fenêtre, vérifiez que la solution est limpide et incolore.

Il n'y a pas lieu de vous inquiéter si vous voyez de petites particules blanches dans la solution.

- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules colorées, des flocons ou de grosses particules.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si l'une de ses parties semble fendue ou endommagée.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur s'il a été échappé.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si le capuchon blanc est absent ou n'est pas fixé solidement.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si la date de péremption indiquée sur l'étiquette est passée.

Dans tous les cas, utilisez un nouvel auto-injecteur, et composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735).

C. Rassemblez tout le matériel nécessaire pour l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.

Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- Un nouvel auto-injecteur
- Des tampons imbibés d'alcool
- Des tampons d'ouate ou des compresses de gaze
- Des pansements adhésifs
- Un contenant pour objets pointus et tranchants (voir **ÉTAPE 4 : Après l'injection**)



D. Préparez et nettoyez le point d'injection.

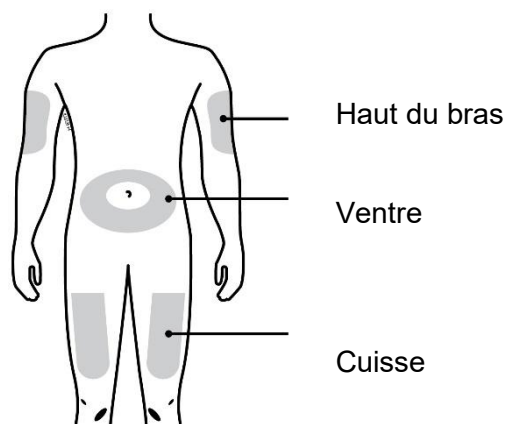
Choisissez un point d'injection situé dans l'une des régions suivantes seulement :

- La cuisse
- Le ventre (l'abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (2 pouces) autour du nombril
- La partie externe du haut du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection)

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher.

- **Ne touchez pas** cette région avant d'avoir fait l'injection.
- Changez d'endroit à chaque injection. Si vous devez utiliser le même point d'injection, assurez-vous simplement de ne pas injecter le médicament à l'endroit précis où la dernière injection a été faite.
 - **N'injectez pas** le médicament à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'un bleu. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

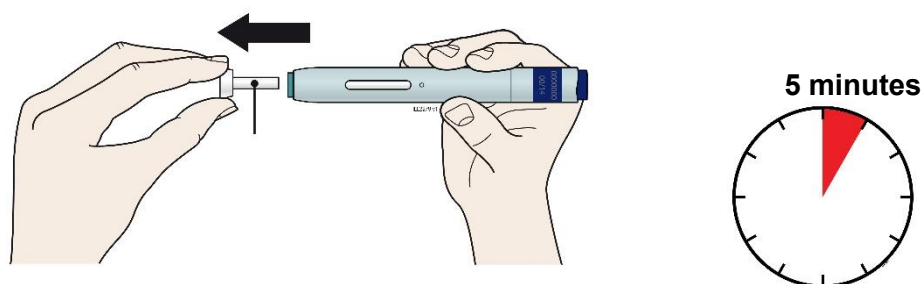
- Si vous êtes atteint de psoriasis, évitez d'injecter le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et écailleuse.



ÉTAPE 2 : Avant l'injection

E. Enlevez le capuchon blanc en le tirant en ligne droite seulement lorsque vous êtes prêt à injecter.

Ne laissez pas l'auto-injecteur plus de **5 minutes** sans le capuchon blanc, car le médicament pourrait sécher.



Capuchon blanc

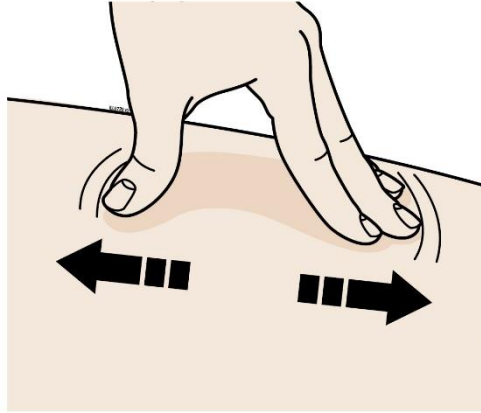
Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille ou du dispositif de sécurité vert; cela est normal.

- **Ne tournez pas, ne pliez pas et ne tortillez pas** le capuchon blanc.
- **Ne remplacez pas** le capuchon blanc sur l'auto-injecteur.
- **Ne posez pas** les doigts sur le dispositif de sécurité vert.
- **Ne retirez pas** le capuchon blanc de l'auto-injecteur à moins d'être prêt à faire l'injection.

Si vous êtes incapable de faire l'injection, communiquez avec votre professionnel de la santé.

F. Créez une surface ferme au point d'injection choisi (cuisse, ventre ou partie externe du haut du bras), en utilisant **soit** la méthode de l'étirement, **soit** la méthode du pincement.

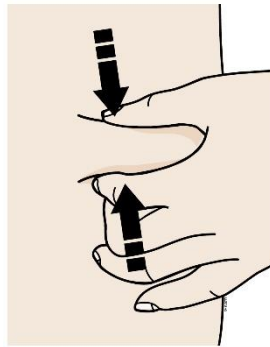
Méthode de l'étirement



Étirez la peau fermement en déplaçant le pouce et les doigts dans des directions opposées de manière à laisser un espace d'environ **5** centimètres (2 pouces).

OU

Méthode du pincement



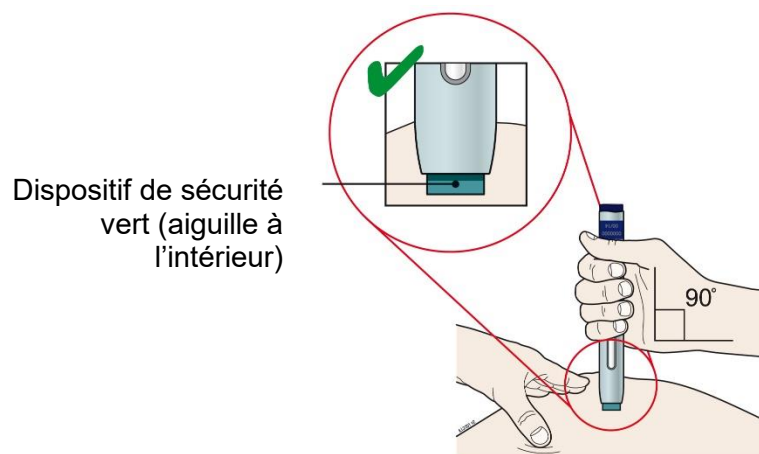
Pincez fermement la peau entre le pouce et les doigts pour créer un repli d'environ **5** centimètres (2 pouces) d'épaisseur.

Important : Gardez la peau étirée ou pincée pendant l'injection.

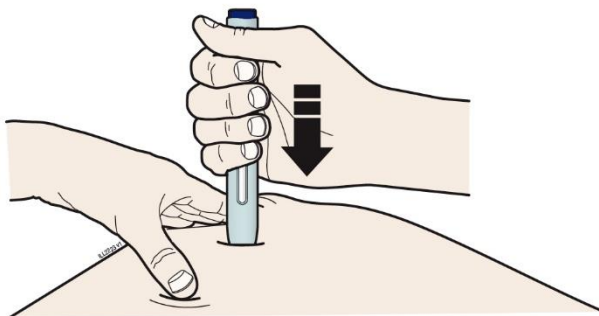
ÉTAPE 3 : Injection

G. En maintenant la peau étirée ou pincée, **placez** le dispositif de sécurité vert sur la peau, sans le capuchon blanc, à un angle de 90 degrés. L'**aiguille se trouve à l'intérieur** du

dispositif de sécurité vert. N'appuyez pas tout de suite sur le bouton de mise en marche violet.



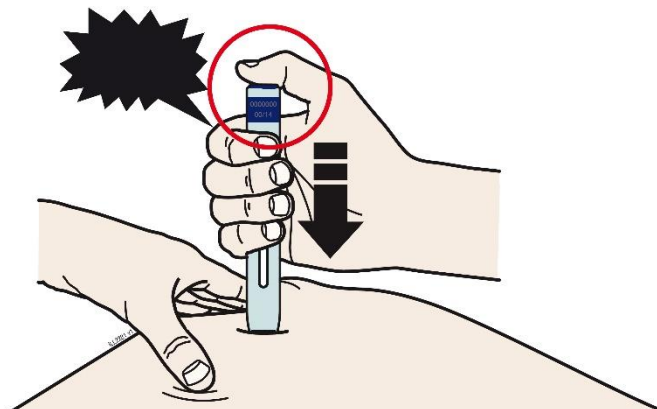
H. Appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.



Important : Vous devez appuyer jusqu'au bout, mais ne touchez pas au bouton de mise en marche violet avant d'être prêt à faire l'injection.

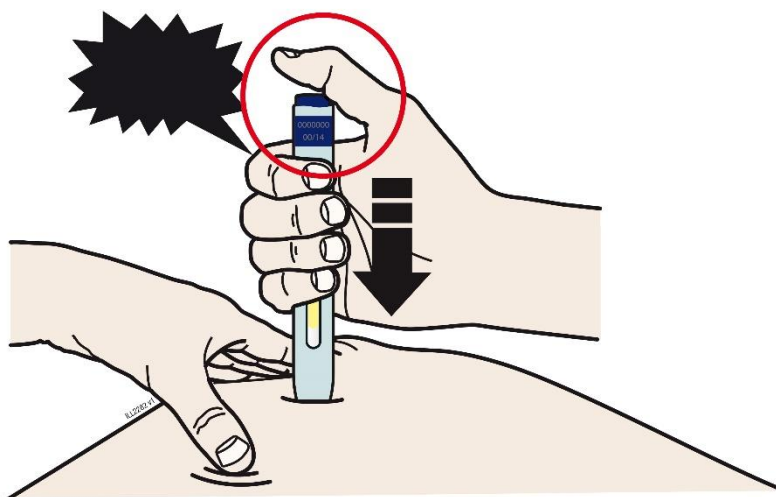
- I. Lorsque vous êtes prêt à injecter le médicament, **appuyez** sur le bouton de mise en marche violet. Vous entendrez un clic.

« clic »

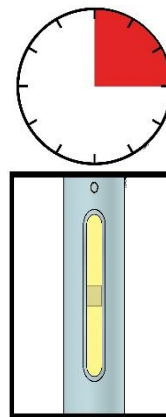


- J. Continuez d'**appuyer** l'auto-injecteur sur la peau, et levez le pouce tout en tenant l'auto-injecteur contre la peau. L'injection complète pourrait durer environ **15 secondes**.

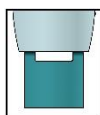
« clic »



15 secondes



La fenêtre transparente devient jaune lorsque l'injection est terminée. Vous pourriez entendre un deuxième clic.



Remarque : Dès que vous retirez l'auto-injecteur, l'aiguille se recouvre automatiquement.

Important : Au moment de retirer l'auto-injecteur, si la fenêtre n'est pas passée au jaune ou si l'injection ne semble pas terminée, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.

ÉTAPE 4 : Après l'injection

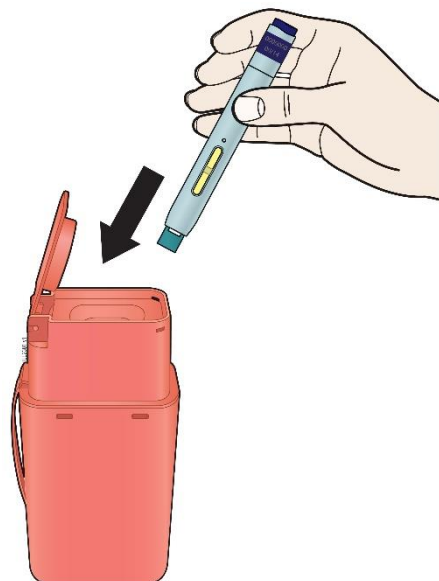
K. Jetez l'auto-injecteur usagé et le capuchon blanc.

Jetez l'auto-injecteur usagé et le capuchon blanc dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation.

Ne jetez pas l'auto-injecteur SureClick^{MD} dans les ordures ménagères.

Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant domestique qui :

- est fait de plastique ultrarésistant;
- se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations et qui empêche les objets pointus et tranchants de s'en échapper;
- reste debout et stable pendant l'emploi;
- est étanche;
- est pourvu d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.



Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants sera presque plein, vous devrez respecter les règles en vigueur dans votre région afin de vous défaire de votre contenant pour objets pointus et tranchants comme il se doit. Il peut y avoir des lois locales encadrant l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

Ne jetez pas votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé avec les ordures ménagères, sauf si les règles en vigueur dans votre région le permettent. Ne recyclez pas votre contenant pour objets pointus et tranchants usagé.

- **Ne réutilisez pas** l'auto-injecteur.
- **Ne remettez pas** le capuchon sur l'auto-injecteur et ne mettez pas les doigts sur le dispositif de sécurité vert.

Important : Gardez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

L. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Ne frottez pas le point d'injection.

Foire aux questions

Que se passe-t-il si j'appuie sur le bouton de mise en marche violet avant d'être prêt à injecter le médicament?

Même si vous appuyez sur le bouton de mise en marche violet, le médicament ne sera injecté que si le dispositif de sécurité vert est enfoncé dans l'auto-injecteur.

Puis-je déplacer l'auto-injecteur sur la peau pendant que je choisis un point d'injection?

Il n'y a pas de mal à déplacer l'auto-injecteur sur le point d'injection tant que vous **n'appuyez pas** sur le bouton de mise en marche violet. Par contre, si vous appuyez sur le bouton de mise en marche violet alors que le dispositif de sécurité vert est enfoncé dans l'auto-injecteur, l'injection débutera.

Puis-je relâcher le bouton de mise en marche violet après le début de l'injection?

Vous pouvez relâcher le bouton de mise en marche violet, mais vous devez maintenir fermement l'auto-injecteur sur la peau durant l'injection.

Le bouton de mise en marche violet va-t-il remonter quand je le relâcherai?

Il se peut que le bouton de mise en marche violet ne revienne pas à sa position initiale lorsque vous le relâchez après avoir appuyé dessus pendant l'injection. Cela est normal.

Que faire si je n'entends pas un deuxième clic?

Si vous n'avez pas entendu un deuxième clic, examinez la fenêtre; si elle est jaune, le médicament a bel et bien été injecté.

Qui contacter si j'ai besoin d'aide avec l'auto-injecteur ou l'injection?

Si vous avez des questions sur l'auto-injecteur ou l'injection, adressez-vous à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, ou composez le 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735) pour obtenir de l'aide.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENBREL?

Comme tous les médicaments, ENBREL peut provoquer des effets secondaires. La plupart d'entre eux sont légers ou modérés, mais certains peuvent être graves et exiger un traitement.

Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?

Lors des études où on a comparé ENBREL à un placebo (produit inactif), les effets secondaires qui ont été plus fréquents chez les patients traités par ENBREL ont été les suivants :

- Des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et ont pris la forme d'une rougeur, d'une enflure, de démangeaisons ou de bleus. Elles disparaissent habituellement dans les 3 à 5 jours. Si l'endroit où le médicament a été injecté est douloureux, rouge ou enflé et si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- Des infections des voies respiratoires supérieures (sinusites).
- Des maux de tête.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez ENBREL. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Réactions aux points d'injection		X	
COURANT Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		X	
Maux de tête	X		
PEU COURANT Infections graves		X	X
Tuberculose		X	
Troubles nerveux		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick^{MD} ENBREL doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler. Ne pas secouer.** Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur, ENBREL reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur la seringue.

ENBREL peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 27 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe du soleil, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

Garder hors de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ENBREL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en appelant sans frais la ligne d'information et de soutien des services ENLIVEN^{MD} au 1-877-9ENBREL (1-877-936-2735). Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site www.enbrel.ca.

Ce dépliant a été rédigé par AMGEN CANADA INC., pour le compte d'IMMUNEX CORPORATION.

Dernière révision : 7 mai 2025

© 2003-2025 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.