

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

 **BRENZYS®**

Injection d'étanercept  
Solution injectable en seringues préremplies, 50 mg/mL

et

Solution injectable en auto-injecteurs préremplis, 50 mg/mL

Modificateur de la réponse biologique

SAMSUNG BIOEPIS  
76, Songdogyoyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
République de Corée

**Numéro de la demande :** 257726

**Date d'approbation initiale :**  
31 août 2016

**Date de la révision initiale :**  
17 mars 2022

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
---------------------------------

2022-03
---------

### TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	7
4.3 Administration .....	7
4.4 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION</b>	
<b>ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes .....	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants .....	18
7.1.4 Personnes âgées .....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	20
8.2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques .....	22
8.2.1 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques –enfants .....	31
8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques.....	32
8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation.....	33
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	33
9.4 Interactions médicament-médicament .....	34
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
10.1 Mode d'action .....	34

10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	36
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>37</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>37</b>
<b>PARTIE II :</b>	<b>RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>39</b>
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	39
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	40
14.1	Caractéristiques démographiques et méthodologie des études.....	40
14.2	Résultats des études .....	42
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	42
14.3.1	Pharmacocinétique.....	42
14.3.2	Innocuité et efficacité comparatives .....	43
14.3.2.1	Efficacité .....	44
14.3.2.2	Innocuité .....	44
14.4	Immunogénicité .....	45
14.5	Études cliniques – Médicament biologique de référence .....	46
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	77
16.1.1	Pharmacodynamie non clinique comparative .....	77
16.1.2	Toxicologie comparative .....	80
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>81</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>82</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>93</b>

BRENZYS (injection d'étanercept) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) d'Enbrel<sup>MD</sup>.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été accordées en raison des similitudes entre BRENZYS et le médicament biologique de référence, Enbrel<sup>MD</sup>.

BRENZYS (étanercept) 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 avec BRENZYS 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 traitement antirhumatismal de fond. 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. BRENZYS 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 avec l'étanercept chez les adultes, et dans les deux premières semaines chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique et les quatre premières semaines chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques. L'effet du médicament culmine généralement en moins de trois mois dans les deux cas et persiste ensuite pendant toute la durée du traitement. Certains patients voient leur état s'améliorer encore davantage après trois mois de traitement.

En règle générale, l'arrêt du traitement avec l'étanercept s'est soldé par la réapparition des symptômes arthritiques au cours du mois suivant. Dans les études cliniques ouvertes, la reprise du traitement chez des adultes ayant cessé de prendre l'étanercept pendant 18 mois au maximum a produit une réponse de la même ampleur que celle observée chez les sujets ayant reçu l'étanercept sans interruption. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, la reprise du traitement avec l'étanercept 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. BRENZYS 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 traitement antirhumatismal de fond 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 de la forme chronique du psoriasis en plaques chez le groupe des 4 à 6 ans sont limitées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Seuls les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus, chez qui il n'est pas nécessaire d'établir la dose en fonction du poids, peuvent être traités avec la seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli BRENZYS de 50 mg. Chez les patients pesant moins de 63 kg (138 livres), la dose de BRENZYS doit être mesurée avec précision selon une posologie en mg/kg avec d'autres produits étanercept (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## 1.2 Personnes âgées

Quatre cent quatre-vingts patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques portant sur le produit de référence Enbrel<sup>MD</sup> 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 portant sur le produit de référence Enbrel<sup>MD</sup> 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

BRENZYS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- Les patients souffrant ou risquant de souffrir d'un état septique, 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

- De graves infections entraînant l'hospitalisation ou la mort, y compris un état septique, la tuberculose (TB), des infections fongiques envahissantes et d'autres infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités avec des anti-TNF, y compris l'éтанercept. La tuberculose pourrait être causée par une infection latente réactivée ou 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 avec BRENZYS. L'apparition d'une infection grave ou d'un état septique commande l'arrêt du traitement avec BRENZYS.
- La prudence est de mise quand on envisage d'administrer BRENZYS à un patient ayant des antécédents d'infections récidivantes ou latentes, comme la TB, ou à un patient atteint d'une affection sous-jacente susceptible de le prédisposer aux infections, comme un diabète avancé ou mal maîtrisé.
- Avant de commencer un traitement avec BRENZYS, 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 avec BRENZYS.
- Pendant et après le traitement avec BRENZYS, 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 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 avec un antagoniste du TNF, incluant l'éтанercept (pour des renseignements détaillés, voir la section Cancers/Enfants ci-dessous).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement avec BRENZYS 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.

## **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique**

### **Généralités**

La dose de 50 mg doit être administrée en une seule injection sous-cutanée.

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

La posologie de BRENZYS recommandée pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante est de 50 mg par semaine. On peut continuer à administrer du méthotrexate, des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des analgésiques durant un traitement avec BRENZYS. Comme une étude portant sur l'administration de 50 mg d'étanercept 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 de BRENZYS 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)**

BRENZYS doit être administré par un adulte responsable ou sous la surveillance d'un tel adulte. La posologie de BRENZYS 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). Seuls les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus, qui ne nécessitent pas de dosage basé sur le poids, peuvent être traités avec la seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli BRENZYS de 50 mg. Chez les patients pesant moins de 63 kg (138 livres), la dose de BRENZYS doit être mesurée avec précision selon une posologie en mg/kg avec d'autres produits étanercept.

Dans les cas d'arthrite juvénile idiopathique, il est possible de poursuivre la prise de glucocorticoïdes, d'AINS et d'analgésiques durant le traitement avec BRENZYS. L'administration concomitante de méthotrexate et de plus fortes doses de BRENZYS n'a pas été étudiée chez les enfants.

## **4.3 Administration**

### **Préparation de la solution de BRENZYS présentée en seringues préremplies jetables ou en auto-injecteurs préremplis à usage unique :**

Laisser BRENZYS atteindre la température ambiante (compter 30 minutes environ) avant d'injecter le médicament. NE PAS enlever le capuchon qui recouvre l'aiguille de la seringue

préremplie ou de l'auto-injecteur prérempli 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.

#### 4.4 Dose oubliée

Il faut conseiller aux patients qui oublient de prendre une dose de BRENZYS 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'étanercept 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 études cliniques portant sur l'étanercept. Dans le cadre d'une étude consacrée à l'endotoxémie, des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/m<sup>2</sup> ont été administrées par voie intraveineuse (i.v.) à 32 volontaires en bonne santé (25 sujets masculins et sept sujets féminins) sans qu'aucun signe de toxicité limitante 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/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse suivie de doses de 16 mg/m<sup>2</sup> (~ 25 mg) administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans une étude portant sur la polyarthrite rhumatoïde, un patient s'est administré, par erreur, 62 mg d'étanercept par voie sous-cutanée deux fois par semaine durant trois semaines sans éprouver d'effets indésirables.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---------------------------------------------------------------------------------------

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les produits biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de documenter le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identifiants propres au produit, notamment le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de sous-lot/lot du produit fourni.

**Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--------------------------------------	----------------------------

Injection sous-cutanée (SC)	Solution stérile injectable/seringues préremplies à 50 mg/mL (0,98 mL) et auto-injecteurs à 50 mg/mL (0,98 mL)	Chlorure de sodium, phosphate de sodium et saccharose
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------

**Les seringues préremplies jetables BRENZYS** sont présentées 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 auto-injecteurs préremplis à usage unique BRENZYS** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL, volume minimal injectable de 0,93 mL). Les seringues préremplies et les auto-injecteurs sont destinés à l'administration par injection sous-cutanée.

La solution de BRENZYS est limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation et son pH se situe à  $6,2 \pm 0,3$ . Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine. Chaque seringue préremplie jetable de BRENZYS et chaque auto-injecteur prérempli à usage unique contient une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL renfermant 1 % de saccharose, 140 mM de chlorure de sodium et 10 mM de phosphate de sodium.

Les seringues préremplies jetables BRENZYS à 50 mg et les auto-injecteurs préremplis à usage unique BRENZYS 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.

## 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 d'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 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 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 avec BRENZYS. 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 l'éтанercept, y compris chez ceux ayant déjà reçu un traitement contre la tuberculose latente ou évolutive. On doit 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 avec BRENZYS 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 avec BRENZYS 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 avec BRENZYS. Dans ce cas, le rapport risque-avantage du traitement avec BRENZYS doit être soigneusement évalué. Il faut également envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement avec BRENZYS 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 avec BRENZYS, 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 avec BRENZYS.

L'apparition d'une nouvelle infection au cours du traitement avec BRENZYS 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 l'éтанercept. Par conséquent, l'administration d'un traitement approprié est retardée, ce qui 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'un état septique commande l'arrêt du traitement avec BRENZYS. Il faut surveiller de près les patients qui présentent une nouvelle infection pendant le traitement avec BRENZYS, 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 le produit de référence, l'étanercept, chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas d'état septique 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'étanercept ont été signalées chez moins de 2 % des sujets lors des études cliniques. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut cesser immédiatement d'administrer BRENZYS et instaurer un traitement approprié.

### Traitement concomitant avec BRENZYS et anakinra

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

### Traitement concomitant avec BRENZYS et abatacept

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'étanercept 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 de BRENZYS à l'abatacept n'est donc pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### Passage d'un antirhumatismal de fond biologique à un autre

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

### Chirurgie

Les données sur l'innocuité dans le contexte d'interventions chirurgicales chez les patients traités avec l'étanercept sont peu nombreuses. La demi-vie de BRENZYS doit être prise en considération lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. Il faut surveiller de près les signes d'infection chez les patients qui doivent être opérés durant leur traitement avec BRENZYS et prendre les mesures qui s'imposent.

## **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'éтанercept au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide, du méthotrexate et des corticostéroïdes) n'a pas augmenté l'efficacité de celui-ci. Les sujets traités avec l'éтанercept ont eu plus de cancers non cutanés que ceux qui avaient reçu le placebo. Le rôle de l'éтанercept 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 de BRENZYS à des patients traités avec des agents immunosuppresseurs pour une granulomatose avec polyangéite n'est donc pas recommandée. L'utilisation de BRENZYS n'est pas recommandée non plus chez des sujets recevant un traitement concomitant avec le cyclophosphamide.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

### **Cardiovasculaire**

Deux études cliniques de grande envergure (2 048 patients) ayant servi à évaluer l'utilisation d'éтанercept dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont été interrompues avant la date prévue en raison d'un manque d'efficacité. Au cours de l'une de ces deux études, on a estimé qu'il y avait peut-être eu aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) modérée à grave (classe III/IV de la NYHA) qui étaient traités avec l'éтанercept par rapport aux sujets recevant un placebo.

Depuis la commercialisation, des cas d'aggravation de l'ICC, avec ou sans facteurs connus pour avoir précipité cette aggravation, ont été rapportés chez des patients traités avec l'éтанercept. Le médecin doit user de précaution lorsqu'il prescrit BRENZYS à un patient souffrant d'ICC, surtout s'il s'agit d'une insuffisance de classe III/IV de la NYHA.

### **Endocrinien/métabolisme**

On a signalé des cas d'hypoglycémie à la suite de l'instauration du traitement avec l'éтанercept chez des patients recevant des médicaments antidiabétiques, ce qui a nécessité une réduction de la dose des médicaments antidiabétiques chez certains de ces patients.

### **Gastro-intestinal**

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

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

### **Hématologique**

De rares cas (moins de 1 patient traité sur mille) de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie et de pancytopenie (y compris l'anémie aplasique), dont certains ont connu une issue fatale, ont été signalés chez des patients traités avec l'éta nercept. Certains des cas de pancytopenie sont survenus dès la deuxième semaine du traitement. La relation de cause à effet entre ces cas et l'éta nercept n'a pas été établie. Même si la majorité de ces patients 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'on ne soit pas parvenu à cerner un groupe particulièrement à risque, la prudence est de mise dans le cas des patients traités avec BRENZYS 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 avec BRENZYS.

Des patients ayant reçu un traitement au moyen de l'anakinra et de l'éta nercept (3/139, 2 %) ont manifesté une neutropénie (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.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B chez des patients antérieurement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et ayant reçu un traitement concomitant au moyen d'antagonistes du TNF, y compris l'éta nercept 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/ou 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 directe de cause à effet entre ces cas et les antagonistes du TNF n'a donc été établie. Les patients doivent subir une épreuve de détection d'une infection antérieure par le VHB avant la mise en route d'un traitement avec 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 BRENZYS à des patients atteints d'hépatite alcoolique modérée ou grave. Au cours d'une étude menée auprès de 48 patients hospitalisés ayant reçu l'éta nercept ou un placebo pour une hépatite alcoolique modérée ou grave, le taux de mortalité des patients traités avec l'éta nercept était similaire à celui des patients ayant reçu le placebo après un mois, mais était beaucoup plus élevé après six mois. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer BRENZYS pour le traitement des patients atteints d'hépatite alcoolique.

### **Immunitaire**

#### Immunodépression et immunocompétence

Il est possible que les antagonistes du TNF, y compris BRENZYS, 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 et traités avec l'éтанercept, on n'a observé 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. Le rôle de l'éтанercept 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 de l'éтанercept 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 contre la fièvre jaune, le vaccin bacille Calmette-Guérin [BCG], le vaccin antirubéoleux, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin anticholérique, le vaccin antityphoïdique et le vaccin contre la varicelle) pendant un traitement avec BRENZYS. Les patients qui prennent BRENZYS 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 avec l'éтанercept.

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent l'éтанercept. Chez la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique, traités avec l'éтанercept, auxquels on a administré un vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique, on a noté 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 l'éтанercept. 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 l'éтанercept 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 avec l'éтанercept. 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 avec l'éтанercept chez les patients fortement exposés au virus de la varicelle et d'envisager un traitement prophylactique au moyen d'immunoglobulines de varicelle-zona.

### Auto-immunité

Le traitement avec l'éтанercept 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 de BRENZYS. Si un patient présente des signes et des symptômes évoquant un syndrome pseudolupique ou une hépatite auto-immune à la suite d'un traitement au moyen de BRENZYS, il convient d'interrompre l'administration de ce produit et d'évaluer soigneusement son état.

### **Cancers**

## Lymphomes

Dans les segments contrôlés des études cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, incluant l'éтанercept, un nombre plus élevé de cas de lymphome a été observé parmi les patients traités au moyen de ces agents que parmi les témoins. Dans les segments contrôlés et ouverts des études cliniques sur l'éтанercept menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, on a observé un taux de lymphome de 0,10 cas par 100 patients-années. Ce chiffre est trois fois plus élevé que celui attendu dans la population générale. Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, 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).

Depuis la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique, une forme rare de lymphome de type T d'évolution très rapide et habituellement d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'antagonistes du TNF. La majorité de ces cas sont survenus chez des adolescents et jeunes adultes de sexe masculin atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Presque tous ces patients avaient été traités au moyen de l'azathioprine et/ou de la 6-mercaptopurine (deux immunosuppresseurs) en association avec un antagoniste du TNF au moment du diagnostic ou avant.

## Leucémie

Après la commercialisation, on a signalé 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. 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 études cliniques sur l'éтанercept, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 patients-années) traités avec l'éтанercept, 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 avec l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des études cliniques, soit environ 23 325 patients-années de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 patients-années (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Cancers**).

## Autres cancers

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, on n'a noté aucune différence entre le groupe sous éтанercept et le groupe témoin quant au taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition au traitement, lors des segments contrôlés des études cliniques portant sur toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des études cliniques, on a constaté que le type et le nombre de cancers étaient semblables à ceux auxquels on s'attendait 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.

On ignore toutefois si le traitement au moyen de BRENZYS joue un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Cancers**).

### Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques

On a signalé des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques chez des patients traités avec des antagonistes du TNF, y compris l'éтанercept. Parmi les 15 401 patients traités avec l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des études cliniques, soit environ 23 325 patients-années de traitement, on a observé un taux de mélanomes de 0,043 cas par 100 patients-années. Lors des études cliniques contrôlées 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 patients-années chez les patients traités avec l'éтанercept comparativement à 0,37 cas par 100 patients-années chez les patients témoins. Lors des études cliniques contrôlées menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 patients-années chez les patients traités avec le produit de référence par rapport à 1,28 cas par 100 patients-années chez les patients témoins (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Cancers**). Depuis la commercialisation, de très rares cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités avec l'éтанercept.

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. On devrait 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 au moyen d'un antagoniste du TNF, incluant l'éтанercept, 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 avec l'éтанercept. Les autres cas représentaient 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 chronique 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 (intervalle de 1 à 84 mois). La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance.

Lors d'études cliniques menées auprès de 1 154 patients traités avec l'éтанercept, soit 2 039 patients-années de traitement, aucun cancer ni lymphome ou cancer de la peau non mélanique n'a été signalé.

## Neurologique

Le traitement au moyen d'antagonistes du TNF, incluant l'éтанercept, 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 au moyen de l'éтанercept. De très rares cas évocateurs du syndrome de Guillain et Barré ont été signalés dans le cadre de traitements avec l'éтанercept depuis la commercialisation du médicament. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer le traitement avec l'éтанercept 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 de BRENZYS à un patient atteint d'un trouble démyélinisant, préexistant ou d'apparition récente, touchant le système nerveux central ou périphérique exige donc la prudence. Il serait justifié d'envisager l'arrêt du traitement si une démyélinisation du système nerveux central confirmée survenait chez un patient traité avec BRENZYS.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

L'éтанercept traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de mères qui avaient reçu l'éтанercept pendant la grossesse. Les répercussions cliniques de cette exposition demeurent 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 de BRENZYS 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<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation chez des rates gravides et du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation chez des lapines gravides, n'ont pas mis en évidence de malformation fœtale ni d'embryotoxicité chez les ratons 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<sup>MD</sup> 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<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> 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<sup>MD</sup> 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 ratons jusqu'au 4<sup>e</sup> jour suivant la naissance.

### **7.1.2 Allaitement**

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 de BRENZYS 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**

L'éтанercept 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 traitement antirhumatismal de fond 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 avec l'éтанercept 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 recevaient un traitement associant l'éтанercept et le méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants souffraient 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.

L'éтанercept 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.

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

De plus, l'éтанercept 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 sur l'éтанercept 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 sur l'éтанercept étaient âgés de 65 ans ou plus. Au cours des études contrôlées portant sur le psoriasis en plaques, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu soit l'éтанercept, soit un placebo, pendant les trois premiers mois du traitement. La fréquence des événements indésirables graves chez les patients recevant l'éтанercept à 50 mg 2 fois par semaine a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Au cours d'études ouvertes à long terme portant sur le psoriasis en plaques, les événements indésirables non infectieux graves étaient moins courants et la fréquence des événements ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement avec l'éтанercept. Bien que les données à long terme 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 l'éтанercept à 50 mg 2 fois par semaine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables**).

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables qui ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques visant à comparer BRENZYS à son produit biologique de référence étaient similaires. La description des effets indésirables qui est présentée ici repose sur l'expérience clinique avec le produit biologique de référence.

### 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**

L'étanercept 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 patients pendant plus de 10 ans. L'étanercept a été étudié chez 169 adultes souffrant de rhumatisme psoriasique suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois, 222 patients souffrant de spondylarthrite ankylosante pendant une période allant jusqu'à 48 mois et 1 864 adultes atteints de psoriasis en plaques suivis pendant une période pouvant atteindre 36 mois. Depuis sa commercialisation, l'étanercept compte plus de quatre millions de patients-années d'utilisation.

Dans les études contrôlées par placebo, des événements indésirables graves sont apparus chez 4 % des 349 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant l'étanercept 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 avec l'étanercept, contre 8 % chez les 217 patients traités avec le méthotrexate. Dans les études ouvertes de longue durée qui ont été effectuées chez des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucun événement indésirable grave nouveau ou inattendu n'a été rapporté. Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, des événements indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4 % chez les 101 patients traités avec l'étanercept, 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 l'étanercept 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 l'étanercept 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 au moyen de l'étanercept. 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 l'étanercept à 50 mg 2 f.p.s.

Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde participant aux études contrôlées par placebo, aux études contrôlées avec médicament actif et aux études ouvertes sur l'étanercept, 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 études cliniques portant sur l'étanercept et menées auprès de patients atteints de polyarthrite

rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de psoriasis en plaques sont énumérés ci-dessous, selon les différentes parties de l'organisme :

Système cardiovasculaire :	cardiomyopathie, évanouissement, insuffisance 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
Système hématopoïétique :	adénopathie, syndrome myélodysplasique, lymphadénite granulomateuse nécrosante
Système hépatique :	trouble hépatique, stéatose hépatique
Système musculosquelettique :	bursite, fistule, pseudarthrose, polymyosite
Système nerveux :	anxiété, ischémie cérébrale, convulsion, dépression, sclérose en plaques
Appareil respiratoire :	asthme, dyspnée, embolie pulmonaire, sarcoïdose
Système cutané :	aggravation du psoriasis
Appareil génito-urinaire :	glomérulonéphropathie membraneuse, calculs rénaux

Dans une étude contrôlée et à répartition aléatoire, 51 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu l'étanercept 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 ayant reçu 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 études contrôlées, la proportion de sujets qui ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables a été d'environ 4 % dans les groupes étanercept 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, l'étanercept 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'étanercept deux fois par semaine était similaire à celui obtenu chez les sujets traités au moyen de doses de 25 mg d'étanercept 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 d'une durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte et d'une durée 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 l'éтанercept sont décédés, comparativement à 3 patients sur 1 167 (0,26 %) de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 6 973 patients ayant reçu au moins une dose d'éтанercept 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 patients-années, 58 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,49). Dans les études ouvertes de longue durée qui ont été effectuées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux de mortalité n'a pas augmenté avec le temps en présence d'une exposition prolongée à l'éтанercept. Dans les études contrôlées par placebo portant sur le psoriasis en plaques, 1 patient sur 1 245 (0,08 %) ayant reçu l'éтанercept est décédé, comparativement à 0 patient sur 720 de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 4 361 patients ayant reçu au moins une dose d'éтанercept et 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 patients-années, 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 rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Le Tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables signalés chez au moins 1 % de l'ensemble des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu l'éтанercept dans les études cliniques contrôlées par placebo (y compris l'étude 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 signalés lors des études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

**Tableau 2. Pourcentage de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant signalé des effets indésirables à une fréquence d'au moins 1 % lors d'études cliniques contrôlées, selon les différentes parties de l'organisme et les termes recommandés<sup>a</sup>**

PARTIE DE L'ORGANISME Terme recommandé	Contrôlées par placebo		Contrôlées par médicament actif	
	Pourcentage de patients		Pourcentage de patients	
	Placebo (N = 152)	Éтанercept (N = 349)	Méthotrexate (N = 217)	Éтанercept (N = 415)
Réaction au point d'injection	10	37	7	33
Infection <sup>b</sup>	32	35	72	64

Infection respiratoire autre qu'infection des voies respiratoires supérieures <sup>c</sup>	31	39	60	51
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>c</sup>	16	29	39	31
<b>Autres événements indésirables</b>				
<b>Organisme entier</b>				
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
<b>Système cardiovasculaire</b>				
Vasodilatation	1	1	1	1
Hypertension	0	0	0	1
<b>Appareil digestif</b>				
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
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
<b>Système hématopoïétique</b>				
Ecchymoses	1	0	2	2
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Œdème périphérique	0	0	1	2
Gain pondéral	0	0	1	1
Guérison anormale	0	0	1	0
<b>Système musculosquelettique</b>				
Crampes dans les jambes	0	1	1	0
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	1	3	5	5
Vertiges	0	0	0	1
<b>Appareil respiratoire</b>				
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
<b>Peau et annexes cutanées</b>				

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
<b>Cinq sens</b>				
Sécheresse oculaire	0	0	0	1
Acouphènes	0	0	0	1
Amblyopie	0	0	1	0

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Les infections respiratoires autres que les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires supérieures ne rendent compte que des données issues des deux études contrôlées par placebo, au cours desquelles les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; produit de référence : 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 études cliniques contrôlées réalisées chez des patients traités en rhumatologie, environ 37 % des sujets traités avec l'éta nercept ont présenté des réactions au point d'injection. Dans le cadre des études cliniques contrôlées menées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques, environ 14 % des sujets traités avec 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 patients-années pour les patients ayant reçu ENBREL à 50 mg 2 f.p.s. durant 96 semaines, comparativement à 6,1 par 100 patients-année pour les patients ayant reçu un placebo durant 12 semaines. Toutes ces réactions 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 se sont espacées une fois passé le cap du 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 souvent été observée (7 % des cas), mais aucune intervention n'a été nécessaire. Depuis la commercialisation, on a fait état d'ecchymoses et de saignements au point d'injection chez 1,8 % des patients traités avec l'éta nercept.

## Infections

Le pourcentage de patients ayant signalé des infections dans le cadre d'études contrôlées sur l'éta nercept dans le traitement du psoriasis en plaques, de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante est présenté au Tableau 3. Les infections des voies respiratoires supérieures sont celles qui ont été le plus souvent signalées.

**Tableau 3. 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		
	N <sup>bre</sup> total des infections	Infections autres qu'une IVRS	IVRS
<b>Psoriasis</b>			
Placebo (N = 721)	26%	17%	9%
Étanercept (N = 1 244)	30%	21%	10%
<b>Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par placebo)</b>			
Placebo (N = 152)	32%	31%	16%
Étanercept (N = 349)	35%	39%	29%*
<b>Polyarthrite rhumatoïde (études contrôlées par produit actif)</b>			
MTX (N = 217)	72%	60%	39%
Étanercept (N = 415)	64%*	51%	31%
<b>Rhumatisme psoriasique</b>			
Placebo (N = 104)	43%	20%	23%
Étanercept (N = 101)	40%	19%	21%
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>			
Placebo (N = 139)	30%	20%	12%
Étanercept (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 du produit de référence dans chacune des indications, voir la section Études cliniques dans la partie II de la monographie.

Lors des études contrôlées par placebo réalisées sur l'éтанercept auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques, on n'a constaté aucune augmentation de l'incidence des infections graves (environ 1 % dans les groupes placebo et éتانercept). Si l'on considère l'ensemble des études cliniques effectuées 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 d'état septique. La fréquence des infections graves n'a pas augmenté lors des études de prolongation réalisées sans insu et a été similaire à celle observée dans les études contrôlées (Tableau 4). Des infections graves, parfois mortelles, y compris des états septiques, ont également été signalées après la mise sur le marché de l'éتانercept. Certaines sont survenues après quelques semaines de traitement avec l'éتانercept. 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'une étude clinique menée chez des patients souffrant d'un état septique, mais pas nécessairement de polyarthrite rhumatoïde, laissent entendre que le traitement avec l'éтанercept augmenterait peut-être la mortalité en présence d'un état septique confirmé.

**Tableau 4. Infections graves en fonction du temps**

Tous les patients traités avec l'éтанercept* (N = 1 341)			
Année	N <sup>bre</sup> de patients	N <sup>bre</sup> 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

\* Études contrôlées et études de prolongation réalisées 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 avec l'éтанercept 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 avec l'éтанercept.

Dans une étude contrôlée 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 souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique. Aucune augmentation de l'incidence des infections graves n'a été observée chez les personnes traitées avec l'éтанercept.

Les infections graves contractées par les sujets adultes traités avec l'éтанercept 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 l'éтанercept 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 (quatre cas) et la cellulite (quatre 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 l'éтанercept menées auprès de 20 070 patients (28 308 patients-années de traitement), le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,01 %. Parmi les 15 438 patients (23 524 patients-années 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, on a signalé des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes**).

Au cours de 38 études cliniques et de 4 études de cohorte menées aux États-Unis et au Canada, portant sur toutes les indications approuvées de l'éтанercept et totalisant 27 169 patients-années d'utilisation (17 696 patients), aucun cas d'histoplasmose n'a été signalé parmi les patients traités avec l'éтанercept. Les données tirées des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance semblent indiquer qu'il existerait des différences parmi 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 l'éтанercept (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes**).

Depuis la mise sur le marché de l'éтанercept, des infections ont été observées chez des patients recevant ce produit seul ou en association avec des agents immunosuppresseurs. 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 patients-années) et sur 1 154 enfants (2 039 patients-années) provenant de 45 études cliniques menées sur l'éтанercept.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte au cours de laquelle 581 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et réfractaires au traitement antirhumatismal de fond 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 pendant une période allant jusqu'à 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 % : 0,98 à 1,93).

## Lymphomes

La fréquence du lymphome chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde est parfois 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 études cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, on a observé un nombre plus élevé de cas de lymphome parmi les patients traités avec ces agents que parmi les témoins. Au cours des segments contrôlés des études cliniques sur l'éтанercept et menées auprès d'adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique, 2 cas de lymphome ont été observés chez les 3 306 patients traités avec l'éтанercept par rapport à 0 cas chez 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 et de spondylarthrite ankylosante traités avec l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des études cliniques, soit environ 12 845 patients-années de traitement, on a observé

un taux de lymphome de 0,10 cas par 100 patients-années. Ce taux est trois fois plus élevé que celui auquel on s'attend 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 qui étaient réfractaires au traitement antirhumatismal de fond, le taux d'incidence normalisé des lymphomes, par rapport au taux correspondant du programme SEER, était de 4,49 (IC à 95 % : 1,81 à 9,26). Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre pendant une période allant jusqu'à 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 % : 3,35 à 15,30).

Parmi les 4 410 adultes atteints de psoriasis en plaques recevant un traitement avec l'éтанercept lors des essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 36 mois, soit environ 4 278 patients-années de traitement, le taux de lymphomes observé a été de 0,05 cas par 100 patients-années, 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 avec l'éтанercept ou le placebo.

### **Leucémie**

Après la commercialisation, on a signalé 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. 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 études cliniques sur l'éтанercept, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 patients-années) traités avec l'éтанercept, 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 avec l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des études cliniques, soit environ 23 325 patients-années de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 patients-années.

### **Autres cancers**

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, on n'a noté aucune différence entre le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition à l'éтанercept et au placebo lors des segments contrôlés des études cliniques, pour toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des études cliniques, on a constaté 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.

On ignore toutefois si le traitement avec l'éтанercept a joué un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.

## Mélanomes et cancers de la peau non mélaniques

On a signalé des cas de mélanomes et de cancers de la peau non mélaniques chez des patients traités avec des antagonistes du TNF, y compris l'éтанercept. Parmi les 15 401 patients traités avec l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des études cliniques, soit environ 23 325 patients-années de traitement, on a observé un taux de mélanome de 0,043 cas par 100 patients-années. Lors des études cliniques contrôlées menées auprès de 3 306 adultes traités en rhumatologie (cas de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante) avec l'éтанercept, soit environ 2 669 patients-années de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 patients-années comparativement à 0,37 cas par 100 patients-années parmi les 1 521 patients témoins représentant 1 077 patients-années. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 1 245 adultes atteints de psoriasis en plaques et traités avec l'éтанercept, soit environ 283 patients-années de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 patients-années par rapport à 1,28 cas par 100 patients-années parmi les 720 patients témoins représentant 156 patients-années.

Sur 89 patients atteints de granulomatose avec polyangéite et traités avec l'éтанercept au cours d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, cinq ont présenté divers cancers non cutanés solides, contre aucun sous placebo (**voir 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 recevant l'éтанercept (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 avec l'éтанercept, d'après le dosage radio-immunologique (15 % avec l'éтанercept, contre 4 % avec le placebo) et le dosage par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (3 % avec l'éтанercept, contre 0 % avec le placebo). De même, le taux d'apparition d'anticorps anti-cardiolipines était plus élevé chez les patients traités avec l'éтанercept que chez ceux recevant un placebo. Dans l'étude III, on n'est pas parvenu à dégager des tendances quant à l'augmentation de la fréquence d'apparition des auto-anticorps chez les patients traités avec l'éтанercept par rapport à ceux ayant reçu du méthotrexate.

On ignore si un traitement de longue durée au moyen de l'éтанercept est susceptible de favoriser ou non l'apparition d'une maladie auto-immune. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde érosive ou séropositifs à l'égard du facteur rhumatoïde, on a signalé, quoique rarement, l'apparition d'auto-anticorps additionnels accompagnée d'une éruption cutanée et d'autres manifestations évoquant un syndrome pseudolupique.

## Immunogénicité

Des anticorps anti-éтанercept ont été recherchés à plusieurs occasions chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques. Des anticorps non neutralisants dirigés contre le récepteur du TNF ou contre une autre composante protéinique du produit de référence 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 souffrant d'arthrite juvénile idiopathique étaient comparables à ceux observés chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités avec l'éтанercept. 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'éтанercept à la 48<sup>e</sup> semaine et environ 16 % des sujets en avaient fait autant à la 264<sup>e</sup> semaine. Dans tous les cas, il s'agissait d'anticorps non neutralisants. Dans aucune des études portant sur l'éтанercept 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 l'éтанercept.

Les données recueillies reflètent le pourcentage de patients dont les résultats obtenus au dosage ELISA ont été considérés comme positifs pour ce qui est des anticorps anti-éтанercept, 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 (peut être influencée) 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-éтанercept 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'ICC. Dans la première, les patients recevaient l'éтанercept à 25 mg 2 ou 3 fois par semaine, ou encore un placebo. Dans la seconde, les patients recevaient l'éтанercept à 25 mg 1 ou 2 fois par semaine, ou encore un placebo. Les résultats de la première étude semblent indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients recevant l'éтанercept, 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 de manifestations indésirables chez les patients atteints d'ICC recevant l'éтанercept (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

### **Autres**

Au cours d'une étude portant sur l'éтанercept fabriqué selon un procédé modifié (voir **Études cliniques – Médicament biologique de référence, Autres études**), on a observé les événements indésirables graves qui suivent. Treize événements indésirables graves sont survenus chez douze patients (5,4 %). Un patient a présenté un néoplasme pulmonaire bénin. Une réaction non infectieuse menaçant le pronostic vital (embolie pulmonaire) est survenue 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) était considéré comme une réaction infectieuse. On a signalé un cas de néoplasme hépatique malin (grave) et un cas de carcinome squameux (non grave). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de l'éтанercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'éтанercept fabriqué selon le procédé antérieur.

### 8.2.1 Effets indésirables rapportés dans les études 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 certaines 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 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 avec l'éta nercept 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 l'éta nercept 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 patients-année), de nausées (9 %, soit 1,0 manifestation par patients-années), de douleur abdominale (19 %, soit 0,74 manifestation par patients-années) et de vomissements (13 %, soit 0,74 manifestation par patients-années).

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 avec l'éta nercept 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 de l'éta nercept, 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 invasion infectieuse à

partir des voies urinaires, 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 au moyen de l'éтанercept sont inconnues.

Les effets à long terme du traitement avec l'éтанercept 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 recevaient un traitement associant l'éтанercept et le méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants souffraient 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 moins fréquents rapportés dans les études cliniques**

La fréquence des effets indésirables suivants a été inférieure à 1 % (ils se sont produits 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.

**Systeme 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.

**Systeme hématopoïétique** : pétéchies.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : œdème, hypercholestérolémie, hyperglycémie.

**Systeme musculosquelettique** : arthrose, troubles osseux, fibrose tendineuse, nécrose osseuse.

**Systeme 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 rapportés après la commercialisation

D'autres événements indésirables ont été signalés depuis la mise sur le marché de l'éтанercept. 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'éтанercept. Il s'agit, entre autres, des événements suivants (classés par système organique) :

Organisme entier :	angioœdème, fatigue, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, gain pondéral
Système 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
Système hématopoïétique :	adénopathie, anémie, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie
Sphère hépatobiliaire :	hépatite auto-immune, hausse des taux de transaminase, réactivation de l'hépatite B
Système immunitaire :	syndrome d'activation macrophagique, vascularite systémique
Système musculosquelettique :	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
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 multiforme, 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 l'éтанercept. Comme l'association de ce produit avec d'autres traitements antirhumatismaux de fond

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, on ignore quels peuvent être les avantages et les risques de ces associations médicamenteuses.

#### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

On n'a observé aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique 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 recevaient un traitement associant l'éтанercept et le méthotrexate. Comme, de toute évidence, ces enfants souffraient 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 l'éтанercept 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 avec de l'éтанercept, soit avec 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 au moyen d'une association d'éтанercept et d'anakinra, un taux de 7 % d'infections graves a été observé, soit un pourcentage plus élevé que celui enregistré avec l'éтанercept utilisé seul (0 %). Deux patients sur 100 traités en même temps avec l'éтанercept et l'anakinra ont présenté 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'éтанercept au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide) a été associé à une augmentation de la fréquence des cancers non cutanés. Bien que le rôle de l'éтанercept dans cette observation ne soit pas connu, l'utilisation de BRENZYS chez tout patient recevant une thérapie concomitante par cyclophosphamide n'est pas recommandée.

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'éтанercept 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 de BRENZYS à l'abatacept n'est donc pas recommandée.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'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 humain (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. On trouve le TNF 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 souffrant 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 $\alpha$  aussi bien que celle du TNF $\beta$  (lymphotoxine  $\alpha$  [LT $\alpha$ ]) 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). On a observé que l'étanercept exerçait un effet sur plusieurs modèles animaux d'inflammation, incluant l'arthrite induite par des anticorps dirigés contre le collagène murin.

### 10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration d'une dose de 25 mg d'éтанercept en une seule injection sous-cutanée (SC) à 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la demi-vie observée était de  $102 \pm 30$  heures (moyenne  $\pm$  écart-type), tandis que la clairance s'élevait à  $160 \pm 80$  mL/h. La concentration sérique maximale ( $C_{\max}$ ) était de  $1,1 \pm 0,6$  mcg/mL, et le délai pour l'atteindre a été de  $69 \pm 34$  heures chez ces patients. Après l'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 était de  $2,4 \pm 1,0$  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 quatre environ (variation : de 1 à 17) à la suite d'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 avec l'éтанercept à raison de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine. La  $C_{\max}$  moyenne ( $\pm$  écart-type), la  $C_{\min}$  et l'ASC partielle étaient de  $2,4 \pm 1,5$  mg/L,  $1,2 \pm 0,7$  mg/L et  $297 \pm 166$  mg·h/L, respectivement, chez les patients qui avaient reçu 50 mg d'éтанercept une fois par semaine (N = 21), contre  $2,6 \pm 1,2$  mg/L,  $1,4 \pm 0,7$  mg/L et  $316 \pm 135$  mg·h/L chez ceux qui avaient reçu 25 mg d'éтанercept deux fois par semaine (N = 16). Les concentrations sériques chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant l'éтанercept à 50 mg 2 f.p.s. étaient environ deux fois plus élevées que celles des patients recevant l'éтанercept à 25 mg 2 f.p.s.; 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 situations particulières

##### **Enfants :**

Des enfants âgés de 4 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont reçu 0,4 mg/kg d'éтанercept 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 (variation entre 0,7 et 4,3 mcg/mL), comparativement à 3,1 mcg/mL (variation entre 0,9 et 5,6 mcg/mL) chez l'adulte. Les données préliminaires semblent indiquer que la clairance de l'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept 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 de l'étanercept 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 formelle n'a été effectuée afin d'analyser l'effet d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination de l'étanercept ou ses interactions potentielles avec le méthotrexate.

#### **Insuffisance rénale :**

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

Ne pas utiliser BRENZYS au-delà de la date de péremption figurant sur la boîte ou sur le corps de la seringue ou de l'auto-injecteur. BRENZYS 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, BRENZYS doit être utilisé dans les 60 jours. Protéger de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

BRENZYS est présenté sous la forme de seringues préremplies jetables ou d'auto-injecteurs préremplis à usage unique. Si un patient ou un aidant doit administrer BRENZYS, il faut lui montrer comment mesurer la dose exacte et comment procéder à l'injection pour assurer une administration sécuritaire 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 doivent être obtenus séparément. 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 seringues et des auto-injecteurs usagés, et être mis en garde contre les risques associés à une réutilisation de ces éléments.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

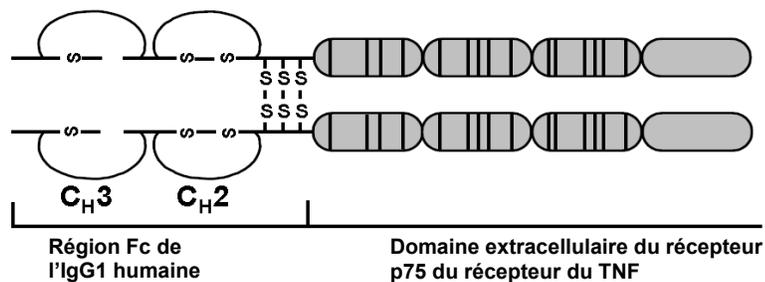
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Étanercept

Nom chimique : L'étanercept n'est pas une substance chimique. L'étanercept est une protéine de fusion formée à partir d'un récepteur du facteur de nécrose tumorale humain (TNFR:Fc)

Formule moléculaire et poids moléculaire : L'étanercept comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons. L'activité relative de BRENZYS est de 100 % comparativement à Enbrel<sup>MD</sup>.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : BRENZYS est une solution limpide, incolore, stérile et sans agent de conservation dont le pH se situe à  $6,2 \pm 0,3$ . 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. Chaque seringue préremplie jetable BRENZYS et chaque auto-injecteur prérempli à usage unique contient une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL renfermant 1 % de saccharose, 140 mM de chlorure de sodium et 10 mM phosphate de sodium.

#### Caractéristiques du produit

L'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 humain (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine (voir l'illustration ci-dessus). L'étanercept 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'étanercept est exclusivement constitué de séquences d'acides aminés humains. Son composant Fc contient les domaines CH2 et CH3, mais non le domaine CH1 de l'IgG1.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Caractéristiques démographiques et méthodologie des études

Les études cliniques menées pour montrer la similarité entre BRENZYS et le médicament biologique de référence comprennent :

- l'étude clinique de phase I SB4-G11-NHV menée auprès de sujets de sexe masculin en bonne santé;
- l'étude clinique de phase III SB4-G31-RA menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX.

Le Tableau 5 présente un aperçu de la modalité des études et des données démographiques des patients ayant pris part à chaque étude.

**Tableau 5. Données démographiques et modalité des études**

N° de l'étude	Type	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen, (limites)	Sexe
SB4-G11-NHV	<u>Phase I</u> : Étude d'équivalence comparant la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité	Étude croisée à répartition aléatoire, à simple insu, en trois parties, deux périodes et deux séquences (rapport 1:1) sur une dose unique	Étanercept à 50 mg/mL  <u>Partie A</u> : BRENZYS à 50 mg, Enbrel <sup>MD</sup> EU à 50 mg, une seule dose SC  <u>Partie B</u> : BRENZYS à 50 mg, Enbrel <sup>MD</sup> US à 50 mg, une seule dose SC  <u>Partie C</u> : Enbrel <sup>MD</sup> EU à 50 mg, Enbrel <sup>MD</sup> US à 50 mg, une seule dose SC  Période 1 : 21 jours Période 2 : 21 jours	Sujets de sexe masculin en bonne santé n = 138  Partie A : n = 46 Partie B : n = 46 Partie C : n = 46	40 19-55  Partie A : 39 Partie B : 40 Partie C : 41	Hommes : n = 138 (100 %)

N° de l'étude	Type	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen, (limites)	Sexe
			Périodes de traitement avec intervalles de 7 jours, ce qui donne une période sans médicament de 28 jours			
SB4-G31-RA	<u>Phase III</u> : Étude d'équivalence comparant la pharmacocinétique à l'état d'équilibre, l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, avec deux groupes (rapport 1:1) en parallèle	Étanercept à 50 mg/mL (pendant 52 semaines), traitement de base avec le MTX  <u>Groupe BRENZY S</u> : BRENZYS à 50 mg, une fois par semaine, par voie SC  <u>Groupe Enbrel<sup>MD</sup></u> : Enbrel <sup>MD</sup> EU à 50 mg, une fois par semaine, par voie SC  Période de traitement actif de 52 semaines (avec période de suivi de l'innocuité de 4 semaines)	Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX  n = 596 (BRENZYS : 299; Enbrel <sup>MD</sup> : 297)	51,8 19-75  BRENZY S : 52,1 Enbrel <sup>MD</sup> : 51,6	BRENZY S Hommes : n = 50 (16,7 %) Femmes : n = 249 (83,3 %)  Enbrel <sup>MD</sup> Hommes : n = 44 (14,8 %) Femmes : n = 253 (85,2 %)

MTX : méthotrexate; SC : sous-cutané

L'étude SB4-G11-NHV était une étude croisée et contrôlée à répartition aléatoire, à simple insu, en 3 parties, 2 périodes et 2 séquences et avec dose unique menée auprès de sujets de sexe masculin en bonne santé afin de comparer les propriétés pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de trois présentations d'étanercept (BRENZYS, Enbrel<sup>MD</sup> EU, Enbrel<sup>MD</sup> US).

L'étude a porté sur 138 sujets de sexe masculin en bonne santé (46 dans chaque groupe). L'étude se divisait en trois (parties A, B et C) afin de montrer la comparabilité entre BRENZYS

et Enbrel<sup>MD</sup> d'origine européenne (EU), entre BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup> d'origine américaine (US), et entre Enbrel<sup>MD</sup> d'origine européenne (EU) et Enbrel<sup>MD</sup> d'origine américaine (US), respectivement.

À chaque période, une dose unique de 50 mg était administrée, suivie d'une évaluation sur 21 jours des propriétés pharmacocinétiques, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'immunogénicité de l'étanercept.

L'étude SB4-G31-RA a évalué l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup> EU.

Cette étude a permis d'évaluer 596 patients de 18 à 75 ans atteints d'une maladie évolutive modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX (durée de la maladie : 6 mois à moins de 15 ans). Ces personnes présentaient au moins 6 articulations enflées et au moins 6 articulations sensibles (selon l'évaluation de 66/68 articulations) et soit une vitesse de sédimentation globulaire (VSG) égale ou supérieure à 28 mm/h ou un taux sérique de protéine C réactive (PCR) égal ou supérieur à 1,0 mg/dL. Des doses de 50 mg de BRENZYS ou d'Enbrel<sup>MD</sup> ont été administrées une fois par semaine, pendant une période allant jusqu'à 52 semaines, par injection sous-cutanée. En plus de l'étanercept, chaque patient prenait aussi une dose stable de MTX par voie orale ou parentérale (10 à 25 mg par semaine) et devait prendre de 5 à 10 mg d'acide folique par semaine pendant qu'il prenait du MTX.

Après l'étude de 52 semaines à répartition aléatoire et à double insu, 245 patients (126 et 119 patients des groupes BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup>, respectivement) ont donné leur consentement à recevoir BRENZYS pendant 48 semaines dans le cadre du suivi de l'innocuité et de l'immunogénicité (de la semaine 52 à la semaine 104, phase de prolongation).

L'étude a permis d'évaluer la réponse ACR20 selon certains critères, soit une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations enflées par rapport aux valeurs initiales (évaluation de 66 articulations), une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations douloureuses par rapport aux valeurs initiales (évaluation de 68 articulations) et une amélioration d'au moins 20 % par rapport aux valeurs initiales pour au moins trois des paramètres suivants : évaluation de la douleur par le sujet sur une échelle visuelle analogique (ÉVA) de 100 mm; évaluation globale par le sujet sur une ÉVA de 100 mm; évaluation globale par le médecin sur une ÉVA de 100 mm; indice fonctionnel mesuré par le sujet à l'aide du questionnaire HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); ou taux de réactif de phase aiguë (CRP). Étaient également évalués le score d'activité de la maladie selon l'évaluation de 28 articulations (DAS28) et le score radiologique de Sharp.

## **14.2 Résultats des études**

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

## **14.3 Études de biodisponibilité comparatives**

### **14.3.1 Pharmacocinétique**

#### ***Étude pharmacocinétique comparative SB4-G11-NHV***

Après l'administration d'une dose unique de BRENZYS ou d'Enbre<sup>MD</sup> d'origine européenne (EU), les critères de comparabilité ont été établis pour les paramètres pharmacocinétiques de l'étanercept suivants :  $C_{max}$  et  $ASC_{fin}$ . Seule la partie A de l'étude fait référence au produit sous son appellation appropriée pour le contexte canadien (Enbre<sup>MD</sup> EU), et les résultats présentés se limiteront à ceux concernant cette comparaison (BRENZYS vs Enbre<sup>MD</sup> EU).

Dans la partie A, l'estimation ponctuelle des rapports BRENZYS/Enbre<sup>MD</sup> d'origine européenne (EU) moyens pour la  $C_{max}$  était de 103,71 %, et l'IC à 90 % pour l' $ASC_{fin}$  allait de 94,17 à 103,28 %. Ces deux valeurs se situaient dans l'intervalle acceptable de 80,00 % à 125,00 % (Tableau 6).

### **Partie A (BRENZYS vs Enbre<sup>MD</sup> EU)**

**Tableau 6. Étude SB4-G11-NHV : Analyse des principaux paramètres pharmacocinétiques (à partir des données mesurées)**

<b>Étanercept (1 x 50 mg) à partir des données mesurées  Moyennes géométriques des MC</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Médicament à l'étude<sup>1</sup></b>	<b>Produit de référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques des MC</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
$ASC_{fin}$ (mcg·h/mL)	688,853	698,494	98,6	94,2 à 103,3
$ASC_{inf}$ (mcg·h/mL)	729,371	736,391	99,0	94,7 à 103,6
$C_{max}$ (mcg/mL)	3,319	3,201	103,7	98,5 à 109,2
$T_{max}$ (h) <sup>3</sup>	72,025	71,992		
$t_{1/2}$ (h) <sup>4</sup>	105,782	100,340		

<sup>1</sup> BRENZYS (N = 45)

<sup>2</sup> Enbre<sup>MD</sup> EU (Enbre<sup>MD</sup> approuvé par l'UE, N = 45)

<sup>3</sup>  $T_{max}$  exprimé sous forme de médiane seulement

<sup>4</sup>  $t_{1/2}$  exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

### **14.3.2 Innocuité et efficacité comparatives**

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La phase à répartition aléatoire et à double insu de l'étude SB4-G31-RA a été menée afin de comparer l'efficacité de BRENZYS à celle d'Enbre<sup>MD</sup> chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave malgré un traitement avec le MTX. L'objectif principal était de montrer la comparabilité entre BRENZYS et Enbre<sup>MD</sup> quant au taux de réponse ACR20 à la semaine 24 en utilisant une marge d'équivalence de  $\pm 15$  % pour ce qui est de la différence dans les taux de réponse. Pour connaître les résultats de l'étude, voir cette section.

## **Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques, arthrite juvénile idiopathique et psoriasis chez l'enfant**

Aucune étude clinique avec répartition aléatoire n'a été réalisée pour comparer BRENZYS à Enbrel<sup>MD</sup> dans des cas de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de psoriasis en plaques, d'arthrite juvénile idiopathique et de psoriasis chez l'enfant. Des études sur l'efficacité et l'innocuité cliniques ont été effectuées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde afin que soit établie la comparabilité clinique de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>.

L'extrapolation des données de ces études en vue d'appuyer l'utilisation de BRENZYS pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis en plaques et le psoriasis chez l'enfant se fonde sur la comparabilité confirmée quant à la qualité du produit, aux caractéristiques non cliniques, aux caractéristiques pharmacocinétiques chez l'humain et aux caractéristiques cliniques.

### **14.3.2.1 Efficacité**

#### **Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte**

##### **Résultats de l'étude**

Les taux de réponse ACR20 à la semaine 24 étaient comparables entre BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup> dans l'ensemble d'analyse intégral (EAI). Les proportions de patients obtenant une réponse ACR20 d'après l'analyse de non-réponse de l'EAI étaient de 73,6 % (220/299) et de 71,7 % (213/297) dans les groupes de traitement BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup>, respectivement. Le taux de différence ajusté était de 1,66 %, et l'IC à 95 % du taux de différence ajusté de [-5,50 % à 8,82 %] était complètement dans la marge d'équivalence prédéterminée de [-15 % à 15 %] (Tableau 7).

**Tableau 7. Taux de réponse ACR20; ensemble d'analyse intégral (étude SB4-G31-RA)**

<b>Réponse ACR</b>	<b>Moment de l'évaluation</b>	<b>Traitement</b>	<b>n/n'</b>	<b>(%)</b>	<b>Taux de différence ajusté</b>	<b>IC à 95 %<sup>b</sup></b>
ACR20 <sup>a</sup>	Semaine 24	BRENZYS 50 mg (N = 299)	220/299	(73,6)	1,66 %	-5,50 % à 8,82 %
		Enbrel <sup>MD</sup> 50 mg (N = 297)	213/297	(71,7)		

<sup>a</sup> ACR20 : réponse à 20 % des critères de l'American College of Rheumatology

<sup>b</sup> L'équivalence était établie si l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de la différence des deux proportions se situait entièrement dans la marge de [-15 % à 15 %].

IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients dans l'ensemble d'analyse intégral (c.-à-d. tous les sujets répartis au hasard lors de la visite de répartition aléatoire); n : nombre de patients ayant répondu au traitement; n' : nombre de patients évalués.

Les patients dont les réponses ACR20 manquaient pour les semaines 24 et 52 étaient considérés comme n'ayant pas répondu au traitement auxdites semaines.

### **14.3.2.2 Innocuité**

La nature, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient comparables entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence pendant la phase à répartition aléatoire et à double insu. Durant la période à double insu de l'étude clinique de phase III (jusqu'à la semaine 52), 354 (59,4 %) patients sur 596 ont signalé 1 179 effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) à n'importe quel moment après la première dose des médicaments à l'étude : 533 EISCT chez 175 (58,5 %) patients du groupe de traitement BRENZYS vs 646 EISCT chez 179 (60,3 %) patients du groupe de traitement Enbrel<sup>MD</sup>. En tout, 38 effets indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 33 (5,5 %) patients, soit 18 (6,0 %) patients ayant signalé 23 EIG dans le groupe BRENZYS vs 15 (5,1 %) patients ayant signalé 15 EIG dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>. De plus, 10 effets indésirables liés à la polyarthrite rhumatoïde (notamment, exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde, aggravation de la polyarthrite rhumatoïde et poussée de la polyarthrite rhumatoïde) chez 9 patients (3,0 %) ont été signalés dans le groupe BRENZYS par rapport à 11 effets indésirables chez 10 patients (3,4 %) dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>.

Dans la phase de prolongation (de la semaine 52 à la semaine 104), 118 (48,2 %) des 245 patients ont signalé 296 EISCT à n'importe quel moment après la première dose des médicaments à l'étude : 60 (47,6 %) patients et 173 EISCT dans le groupe BRENZYS/BRENZYS et 58 (48,7 %) patients et 123 EISCT dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>/BRENZYS. Six EIG ont été observés dans le groupe BRENZYS/BRENZYS et 2 EIG dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>/BRENZYS. Trois (arthrose, cancer du foie et oncocytome rénal) des 8 EIG dans le groupe de traitement BRENZYS/BRENZYS n'ont ni été observés pendant la phase à double insu ni été consignés dans la monographie du produit de référence. De plus, 13 effets indésirables liés à la polyarthrite rhumatoïde (notamment, exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde, aggravation de la polyarthrite rhumatoïde et poussée de la polyarthrite rhumatoïde) chez 7 patients (5,6 %) ont été signalés dans le groupe BRENZYS/BRENZYS par rapport à 3 effets indésirables chez 3 patients (2,5 %) du groupe Enbrel<sup>MD</sup>/BRENZYS. L'intensité de ces effets indésirables était légère ou modérée. On n'a pas établi si ces différences numériques étaient liées à une durée d'exposition plus longue à BRENZYS dans le groupe BRENZYS/BRENZYS que dans celui Enbrel<sup>MD</sup>/BRENZYS ou à d'autres raisons.

## 14.4 Immunogénicité

### Immunogénicité (sujets en bonne santé)

Au total, 138 sujets en bonne santé ont été recrutés et répartis de façon aléatoire dans l'étude de phase I SB4-G11-NHV, et 46 sujets ont participé à chacune des trois parties de l'étude.

Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration de la dose et 4 semaines après la première injection des médicaments à l'étude afin d'évaluer la présence d'anticorps anti-médicament (AAM) et d'anticorps neutralisants (AN) contre l'éta nercept (doses uniques de BRENZYS à 50 mg, d'Enbrel<sup>MD</sup> EU à 50 mg et d'Enbrel<sup>MD</sup> US à 50 mg par voie sous-cutanée). L'incidence d'AAM contre l'éta nercept et d'AN au jour 29 de chaque partie de l'étude SB4-G11-NHV menée auprès de sujets en bonne santé est présentée comme suit :

Dans la partie A (SB4 vs Enbrel<sup>MD</sup> EU), des anticorps contre l'éta nercept ont été détectés chez 3 des 23 sujets ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> EU (après l'administration d'Enbrel<sup>MD</sup> EU). Chez les sujets ayant obtenu un résultat positif confirmé au dosage des AAM, des AN ont été détectés chez un sujet.

Dans la partie B (SB4 vs Enbrel<sup>MD</sup> US), des anticorps contre l'étanercept ont été détectés chez 4 des 22 ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> US (après l'administration d'Enbrel<sup>MD</sup> US). Chez les sujets ayant obtenu un résultat positif confirmé au dosage des AAM, aucun n'a obtenu un résultat positif pour les AN et un sujet ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> US a obtenu un résultat positif non spécifique (résultat positif au jour 1 et au jour 29).

Dans la partie C (Enbrel<sup>MD</sup> EU vs Enbrel<sup>MD</sup> US), des anticorps contre l'étanercept ont été détectés chez 10 sujets (chez 4 des 22 sujets ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> EU et chez 6 des 22 sujets ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> US). Chez les sujets ayant obtenu un résultat positif confirmé au dosage des AAM, aucun n'a obtenu un résultat positif pour les AN et un sujet ayant reçu Enbrel<sup>MD</sup> US a obtenu un résultat positif non spécifique (résultat positif au jour 1 et au jour 29).

### **Immunogénicité (polyarthrite rhumatoïde)**

Pendant la phase à double insu de l'étude SB4-G31-RA, les analyses d'immunogénicité de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup> ont été effectuées dans la population évaluable sur le plan de l'innocuité (n = 596; BRENZYS : n = 299; Enbrel<sup>MD</sup> : n = 297). Les échantillons de sang pour déterminer l'immunogénicité ont été prélevés au début de l'étude et aux semaines 2, 4, 8, 12, 16, 24 et 52. Chez tous les patients ayant obtenu un résultat positif au dosage des AAM au moins une fois à chaque moment de l'évaluation après le début de l'étude peu importe le résultat obtenu au départ, la fréquence globale des AAM était de 1,0 % (3/299) dans le groupe BRENZYS et de 13,2 % (39/296) dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>. La plupart des 39 cas ayant obtenu un résultat positif pour les AAM dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup> ont été identifiés à la semaine 4 et étaient transitoires. Un patient a obtenu un résultat positif pour les AN à la semaine 4 dans le groupe Enbrel<sup>MD</sup>.

Les analyses d'immunogénicité ont également été effectuées pour 245 patients ayant pris part à la phase de prolongation (126 patients du groupe BRENZYS/BRENZYS et 119 patients du groupe Enbrel<sup>MD</sup>/BRENZYS). Les échantillons de sang pour déterminer l'immunogénicité ont été prélevés aux semaines 52, 76 et 100. Deux patients (un dans chacun des deux groupes de traitement) ont présenté un résultat positif au dosage des AAM à la semaine 100 dans l'ensemble (« positif » si le patient avait obtenu au moins un résultat positif pour les AAM jusqu'à la semaine 100 après la semaine 52, à partir du début de la phase de prolongation). Aucun patient des deux groupes n'a obtenu un résultat positif au dosage des AN à chaque moment de l'évaluation.

## **14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence**

### **Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte**

#### Aspects démographiques et modalité des études

L'innocuité et l'efficacité de l'étanercept 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 toutes ces études ont été exprimés en pourcentage de patients ayant connu une atténuation des symptômes de leur polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

#### **Tableau 8. Résumé des données démographiques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques**

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

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 antirhumatismaux de fond 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 globulaire (VSG) égale ou supérieure à 28 mm/h, un taux de protéine C réactive (PCR) 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'étanercept ou de placebo leur ont été administrées par voie sous-cutanée (s.-c.) deux fois par semaine pendant six mois d'affilée. Le Tableau 9 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'inclusion 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 (de 12,5 à 25 mg/semaine) pendant au moins quatre semaines, et qu'ils présentaient au moins six articulations sensibles ou douloureuses. Ces patients ont reçu une dose de 25 mg d'éтанercept 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 de l'éтанercept à celle du méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive. Cette étude a permis d'évaluer 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 avec le méthotrexate et présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et soit une VSG égale ou supérieure à 28 mm/h et un taux de PCR 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'éтанercept 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 9 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'étude) ou de placebo ont été administrés à raison d'une fois par semaine, le jour de l'injection de placebo ou de l'éтанercept, 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'éтанercept par voie s.-c. deux fois par semaine et ont été suivis afin d'évaluer les effets de l'administration prolongée de l'éтанercept sur l'innocuité du produit, 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 permis d'évaluer 682 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive depuis six mois à 20 ans (sept ans en moyenne) qui avaient mal répondu à au moins un antirhumatisme de fond, 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'étude. 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 au hasard de manière à recevoir du méthotrexate seulement (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg), de l'éтанercept seulement (25 mg deux fois par semaine) ou une association d'éтанercept et de méthotrexate (aux mêmes doses que ci-dessus). Les paramètres étaient la réponse ACR, le score d'activité de la maladie (DAS pour *Disease Activity Score*), le score radiologique de Sharp et l'innocuité.

Une autre étude de prolongation de longue durée a permis de suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement antirhumatisme de fond (définie comme une réponse moins qu'optimale à au moins un antirhumatisme de fond déjà employé) qui avaient été admis à huit études antérieures sur l'éтанercept. Cette étude multicentrique a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de plus de 10 ans avec 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 avec l'éтанercept qui ont obtenu des scores de réponse ACR de 20, de 50 ou de 70 est resté constant dans les quatre études. Les résultats des études I, II et III sont résumés au Tableau 9. Ceux de l'étude IV le sont au Tableau 11.

**Tableau 9. Réponses ACR obtenues dans les études contrôlées par placebo ou produit actif (pourcentage de patients)**

Réponse	Contre placebo				Contre produit actif	
	Étude I		Étude II		Étude III	
	Placebo N = 80	Éтанercept <sup>a</sup> N = 89	MTX + placebo N = 30	MTX + Éтанercept <sup>a</sup> N = 59	MTX N = 217	Éтанercept <sup>a</sup> N = 207
<b>ACR20</b>						
Semaine 2	1 %	32 %	10 %	47 %	S.O.	S.O.
Mois 3	23 %	62 % <sup>b</sup>	33 %	66 % <sup>b</sup>	56 %	62 %
Mois 6	11 %	59 % <sup>b</sup>	27 %	71 % <sup>b</sup>	58 %	65 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	65 %	72 %
<b>ACR50</b>						
Semaine 2	0 %	6 %	0 %	7 %	S.O.	S.O.
Mois 3	8 %	41 % <sup>b</sup>	0 %	42 % <sup>b</sup>	24 %	29 %
Mois 6	5 %	40 % <sup>b</sup>	3 %	39 % <sup>b</sup>	32 %	40 %
Mois 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	43 %	49 %
<b>ACR70</b>						
Semaine 2	0 %	1 %	0 %	3 %	S.O.	S.O.
Mois 3	4 %	15 % <sup>b</sup>	0 %	15 % <sup>b</sup>	7 %	13 % <sup>c</sup>
Mois 6	1 %	15 % <sup>b</sup>	0 %	15 % <sup>b</sup>	14 %	21 % <sup>c</sup>
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; S.O. = sans objet

<sup>a</sup> 25 mg d'éтанercept s.-c. deux fois par semaine

<sup>b</sup> p < 0,01; éтанercept vs placebo

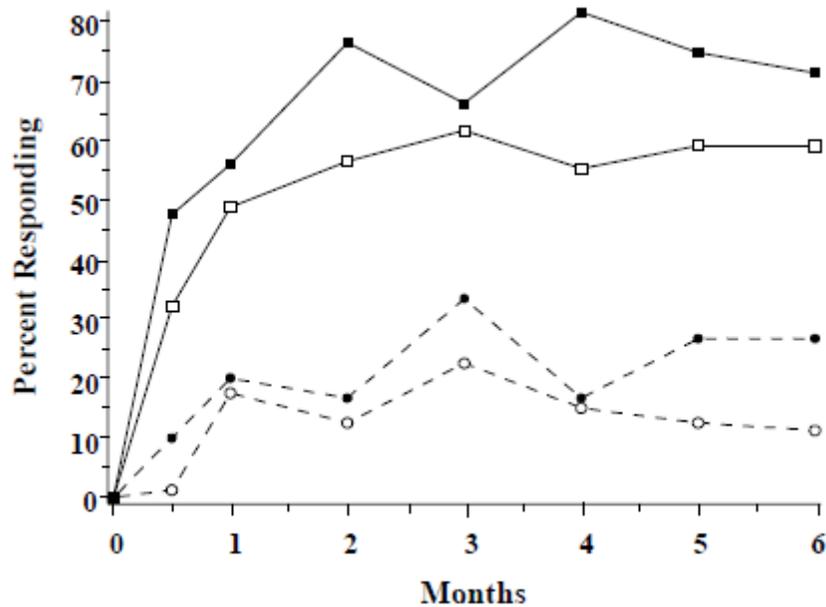
<sup>c</sup> p < 0,05; éтанercept vs MTX

\* 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 ACR20 parmi les patients recevant un placebo ou 25 mg d'éтанercept dans le cadre des études I et II. L'évolution des réponses relatives à l'éтанercept a été similaire dans l'étude III.

**Figure 1. Évolution des réponses ACR20 en fonction du temps**

--○-- Placebo, étude I (placebo seul) Placebo, étude II      --□-- 25 mg d'éтанercept, étude I (éтанercept seul) 25 mg d'éтанercept,



Percent Responding = Taux de réponse (%)  
Months = Mois

Chez les patients traités avec l'éтанercept, la réponse clinique a généralement été obtenue après une à deux semaines de traitement, et presque toujours en l'espace 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'éтанercept s'est révélée plus efficace que celle de 10 mg (cette dernière n'a pas été évaluée dans l'étude II). L'éтанercept 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'étude clinique contrôlée (étude II) portant sur l'association d'éтанercept et de méthotrexate (N = 59 pour l'association éتانercept et méthotrexate; N = 30 pour le méthotrexate seul) n'a porté que sur un petit nombre de patients et a été relativement courte (6 mois).

Au cours de l'étude III, on a constaté un maintien du taux de réponse ACR et de l'amélioration de chacun des éléments servant à l'établir, et ce, pendant les 24 mois du traitement avec l'éتانercept. Pendant les deux années de l'étude, 23 % des patients traités avec l'éتانercept ont obtenu une réponse clinique marquée, c'est-à-dire le maintien d'une réponse ACR70 pendant 6 mois.

Dans le cadre de la phase de prolongation ouverte de l'étude III, les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 ont été observées durant 5 et 10 ans. Des 468 patients recrutés, 297 ont continué à prendre de l'éتانercept pendant une période atteignant 5 ans.

Parmi ces derniers, 61 %, 49 % et 30 % ont eu, respectivement, une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 après 5 ans. Des 297 patients, 168 ont ensuite poursuivi le traitement avec l'éتانercept jusqu'à 9,6 ans; de ces derniers, 66 %, 46 % et 30 % ont eu, respectivement, une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 après 9 ans.

Le Tableau 10 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 avec l'éтанercept dans le cadre des études II et III.

**Tableau 10. Éléments des réponses ACR – Étude I**

Paramètre (médiane)	Placebo N = 80		Éтанercept <sup>a</sup> N = 78	
	Départ	3 mois	Départ	3 mois*
N <sup>bre</sup> d'articulations sensibles <sup>b</sup>	34,0	29,5	31,2	10,0 <sup>f</sup>
N <sup>bre</sup> d'articulations enflées <sup>c</sup>	24,0	22,0	23,5	12,6 <sup>f</sup>
Évaluation globale par le médecin <sup>d</sup>	7,0	6,5	7,0	3,0 <sup>f</sup>
Évaluation globale du patient <sup>d</sup>	7,0	7,0	7,0	3,0 <sup>f</sup>
Douleur <sup>d</sup>	6,9	6,6	6,9	2,4 <sup>f</sup>
Indice d'invalidité <sup>e</sup>	1,7	1,8	1,6	1,0 <sup>f</sup>
VSG (mm/h)	31,0	32,0	28,0	15,5 <sup>f</sup>
PCR (mg/dL)	2,8	3,9	3,5	0,9 <sup>f</sup>

\* Les résultats à 6 mois ont fait apparaître une amélioration similaire.

<sup>a</sup> 25 mg d'éтанercept par voie s.-c. deux fois par semaine.

<sup>b</sup> Sur une échelle allant de 0-71.

<sup>c</sup> Sur une échelle allant de 0-68.

<sup>d</sup> Échelle visuelle analogique; 0 = le meilleur résultat, 10 = le moins bon résultat.

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

<sup>f</sup> p < 0,01; éтанercept vs placebo, selon le pourcentage moyen de variation par rapport au départ.

Une étude complémentaire à répartition aléatoire, contrôlée 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/m<sup>2</sup>, de 2 mg/m<sup>2</sup> et de 16 mg/m<sup>2</sup> d'éтанercept 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 ACR20 a été élevé, 75 % des patients ayant obtenu ce résultat dans le groupe traité au moyen de la dose la plus élevée (16 mg d'éтанercept par m<sup>2</sup>).

Après l'arrêt de l'éтанercept, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. D'après les résultats d'études ouvertes, la reprise du traitement avec l'éтанercept 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'une deuxième étude de prolongation ouverte portant sur le traitement avec l'éтанercept. Des 581 patients ayant participé à l'étude, 365 ont continué à prendre de l'éтанercept durant 5 ans. Parmi ces derniers, 73 %, 49 % et 24 % ont eu, respectivement, une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 après 5 ans. Des 365 patients, 225 ont ensuite poursuivi le traitement avec l'éтанercept jusqu'à 10 ans; de ces derniers, 71 %, 52 % et 27 % ont eu, respectivement, une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 après 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 simultanés tout en conservant leur réponse clinique.

Dans le cadre de l'étude IV, les patients ayant reçu dès le départ l'association étanercept et méthotrexate ont été significativement plus nombreux à obtenir des réponses ACR20, ACR50 et ACR70, ainsi qu'une plus forte amélioration de leur score DAS aussi bien à 6 mois qu'à 12 mois par rapport aux sujets appartenant aux groupes traités avec un seul médicament (Tableau 11). Vingt-quatre pour cent des patients ayant reçu à la fois de l'étanercept 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 avec le méthotrexate seulement, avec l'étanercept seulement et avec l'association étanercept et 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 avec le méthotrexate seulement, avec l'étanercept seulement et avec l'association étanercept et méthotrexate, respectivement.

**Tableau 11. Résultats sur l'efficacité clinique : MTX vs étanercept vs étanercept en association avec le MTX chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis 6 mois à 20 ans (% de patients) – Étude IV**

Paramètre d'évaluation	MTX (N = 228)	Étanercept (N = 223)	Étanercept/MTX (N = 231)
ACR N <sup>a,b</sup>			
Mois 6	12,2	14,7 <sup>b</sup>	18,3 <sup>d,e</sup>
Mois 12	34,4	38,0	48,1 <sup>d,e</sup>
ACR20			
Mois 12	75 %	76 %	85 % <sup>c,d</sup>
ACR50			
Mois 12	43 %	48 %	69 % <sup>d,e</sup>
ACR70			
Mois 12	19 %	24 %	43 % <sup>d,e</sup>
Réponse clinique marquée <sup>g</sup>	6 %	10 %	24 % <sup>f</sup>
DAS <sup>a</sup>			
Départ	5,5	5,7	5,5
Mois 12	3,0	3,0	2,3 <sup>d,e</sup>

ACR = critères de l'American College of Rheumatology; DAS = score à l'indice d'activité de la maladie (*Disease Activity Score*); MTX = méthotrexate

<sup>a</sup> Ces valeurs sont des moyennes.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons de l'étanercept au MTX.

<sup>c</sup>  $p < 0,05$  en ce qui concerne les comparaisons de l'étanercept/MTX à l'étanercept.

<sup>d</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons de l'étanercept/MTX au MTX.

<sup>e</sup>  $p < 0,01$  en ce qui concerne les comparaisons de l'étanercept/MTX à l'étanercept.

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

<sup>g</sup> On entend par une réponse clinique marquée la persistance d'une réponse ACR70 pendant 6 mois d'affilée.

### Réponse sur le plan de la capacité physique

Au cours des études I, II et III, l'incapacité 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 SF-36. Au cours des études I et II, et par comparaison aux résultats constatés avec le placebo, les sujets traités avec 25 mg d'étanercept deux fois par semaine ont présenté une plus forte amélioration de leur score HAQ de départ entre le premier mois et la fin du 6<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> mois a atteint 0,6 (passage de 1,6 à 1,0) dans le groupe ayant reçu 25 mg d'éтанercept, 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<sup>e</sup> mois a été de 0,7 (passage de 1,5 à 0,7) chez les sujets ayant reçu 25 mg d'éтанercept 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 avec l'éтанercept.

Dans le cadre de l'étude III, les sujets traités avec 25 mg d'éтанercept 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'éтанercept deux fois par semaine. Ils n'ont en outre présenté aucune aggravation du score SF-36 témoignant des capacités mentales.

Lors d'études ouvertes ayant porté sur l'éтанercept, les améliorations de la capacité physique ainsi que les résultats des mesures de l'incapacité (score HAQ-DI) se sont maintenus pendant plus de 10 ans. Dans la première étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement antirhumatismal de fond depuis 13 ans en moyenne, le score HAQ-DI de départ moyen était de 1,5 (mesuré le jour de l'administration de la première dose d'éтанercept, ou avant ce jour, lors de l'étude sur l'instauration de l'éтанercept). 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 de départ moyen était de 1,3. Après 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<sup>e</sup> mois dans les groupes traités avec le méthotrexate, avec l'éтанercept et avec l'association éتانercept/méthotrexate, respectivement ( $p < 0,01$  lors de la comparaison des résultats de l'association par rapport à ceux du méthotrexate et de l'éتانercept utilisés seuls). Vingt-neuf pour cent des patients traités avec le méthotrexate seulement ont connu une amélioration de leur score HAQ d'au moins une unité, par rapport à 40 et 51 % des patients des groupes traités avec l'éتانercept seulement et avec l'association éتانercept/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<sup>e</sup> 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 pour *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 12 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 12. Variation moyenne des résultats radiographiques au cours des périodes de 6 et de 12 mois pendant l'étude III**

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

JSN = *joint space narrowing* (pincement de l'interligne articulaire); MTX = méthotrexate

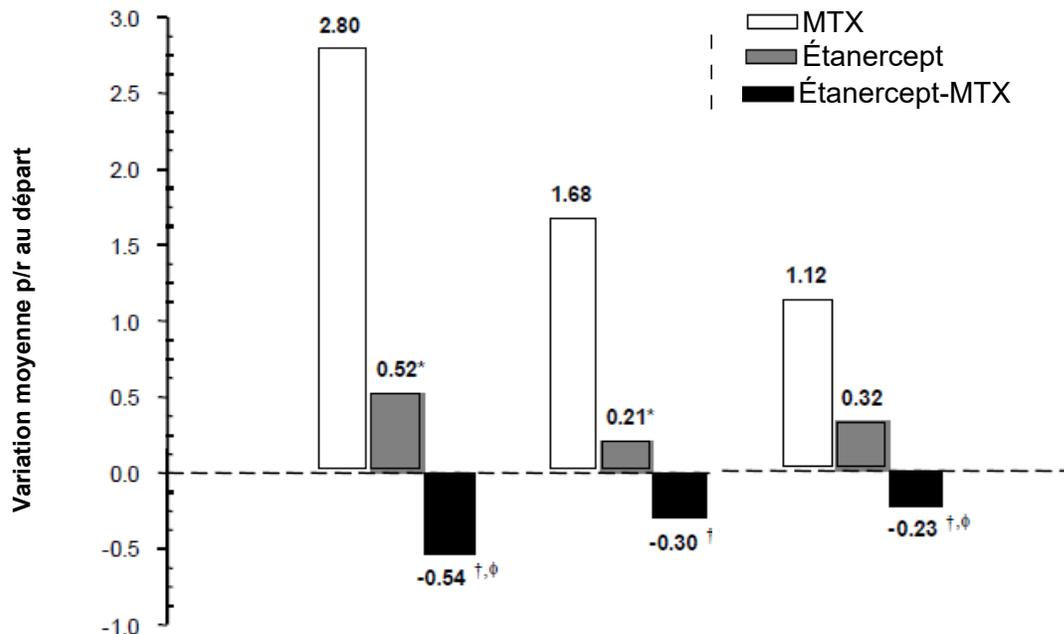
\* Intervalles de confiance à 95 % pour l'ampleur des variations des scores entre le MTX et l'éтанercept

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 ont subi des radiographies à 24 mois. Par rapport au groupe traité avec le méthotrexate, la progression du STS et du score d'érosion a été freinée de façon beaucoup plus marquée dans le groupe traité avec 25 mg d'éтанercept, 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 avec 25 mg d'éтанercept. Les patients initialement traités avec le méthotrexate seulement ont présenté un ralentissement encore plus prononcé de l'évolution de leur maladie objectivée par radiographie une fois qu'ils ont commencé leur traitement avec l'éтанercept.

Dans le cadre de l'étude IV, l'évolution de la maladie sur le plan radiographique (STS) a été significativement moins marquée au 12<sup>e</sup> mois chez les patients ayant reçu l'association éتانercept et méthotrexate, que chez ceux qui avaient reçu l'éتانercept seul ou le méthotrexate seul (Figure 2). Dans le groupe traité avec le méthotrexate, 57 % des patients n'ont pas observé d'évolution de leur maladie sur le plan radiographique (variation du STS de 0,5 au maximum) au 12<sup>e</sup> mois, par rapport à 68 et 80 % dans les groupes traités avec l'éتانercept seulement et ceux ayant reçu l'association éتانercept et méthotrexate, respectivement. Une réduction significative du STS (-0,54) a été constatée dans le groupe traité avec l'association éتانercept et 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 = *joint space narrowing* (pincement de l'interligne artriculaire), STS = score total de Sharp, MTX = méthotrexate

Comparaison par paires des valeurs de p :

\* p < 0,05 en ce qui concerne la comparaison de l'étanercept au MTX

† p < 0,05 en ce qui concerne la comparaison de l'association étanercept-MTX au MTX

ϕ p < 0,05 en ce qui concerne la comparaison de l'association étanercept-MTX à l'étanercept

### 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'études 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'étanercept (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 d'une polyarthrite rhumatoïde évolutive. Dans le cadre de cette étude, 53 patients ont reçu un placebo, 214 ont reçu des injections de 50 mg d'étanercept une fois par semaine, et 153, des injections de 25 mg d'étanercept deux fois par semaine (à intervalles de 72 à 96 heures). Les bilans d'innocuité et d'efficacité des deux traitements avec l'étanercept se sont révélés similaires.

## Autres études

Une étude ouverte à groupe unique a été menée pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'éтанercept 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 avec l'éтанercept et ne recevant pas de traitement avec le méthotrexate. Les données sur l'immunogénicité sont comparables à celles provenant d'autres études portant sur l'éтанercept. La présence d'anticorps bloquants a été décelée chez 4,5 % des patients à la 12<sup>e</sup> semaine et chez 0,5 % des patients à la 24<sup>e</sup> 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'éтанercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'éтанercept fabriqué selon le procédé antérieur (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques).

## Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

### Aspect démographique et protocole de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de l'éтанercept 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<sup>re</sup> partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg d'éтанercept par voie s.-c., deux fois par semaine (avec un maximum de 25 mg par dose). Dans la 2<sup>e</sup> partie, les patients ayant manifesté une réponse clinique au 90<sup>e</sup> jour ont été répartis au hasard en deux groupes, le premier restant sous éтанercept 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 13. Résumé des données démographiques sur les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe % de femmes (n)
Étude I (Lovell et coll.)	Étude multicentrique, en deux parties,	1 <sup>re</sup> partie : 0,4 mg/kg d'éтанercept (maximum de 25 mg par dose) administré par			

2000)	menée auprès d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 90 jours  2 <sup>e</sup> partie : 0,4 mg/kg d'étanercept (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			
		Étanercept :	25	9	76
		Placebo :	26	12	58

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

### Résultats de l'étude

Dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont présenté une réponse clinique et sont passés à la 2<sup>e</sup> partie. Au cours de celle-ci, 7 des 25 patients ayant poursuivi le traitement avec l'étanercept (28 %) ont connu une poussée d'arthrite, contre 21 des 26 patients ayant reçu le placebo (81 %) [p = 0,0030]. Dès le début de la 2<sup>e</sup> partie, le délai médian d'apparition d'une poussée a été de 116 jours ou plus pour les patients sous étanercept, 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 étanercept. 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 étanercept après avoir présenté une réponse clinique au 90<sup>e</sup> jour et être passés à la 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> partie et qui sont revenus au traitement avec l'étanercept 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 avec l'étanercept 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 l'étanercept.

### Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

#### Aspect démographique et protocole de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de l'étanercept 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 souffraient 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 avec 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'étanercept 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 tous reçu un traitement à l'insu pendant une période d'entretien de six mois, jusqu'à ce que tous les patients aient poursuivi la période contrôlée initiale de six mois. Après cette période, les patients ont reçu l'étanercept à raison de 25 mg, deux fois par semaine, dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 48 semaines.

**Tableau 14. Résumé des données démographiques sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe % de femmes (n)	
Étude I (Mease et coll. 2004)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'étanercept ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant au plus 12 mois				
			Étanercept :	101	47	55
			Placebo :	104	48	43
Prolongation sans insu de l'étude I (Mease et coll. 2006)	Étude de prolongation multicentrique réalisée sans insu auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'étanercept administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant la période de prolongation de 48 semaines	169	47	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 avec l'étanercept). La proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 1 % tant dans le groupe sous étanercept 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 étanercept 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 15 présente une récapitulation de ces résultats.

**Tableau 15. Réponse des patients atteints de rhumatisme psoriasique lors d'un essai contrôlé par placebo**

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

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

<sup>a</sup> 25 mg d'ÉTANERCEPT par voie sous-cutanée deux fois par semaine

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , ÉTANERCEPT vs placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , ÉTANERCEPT vs placebo

<sup>d</sup> Patients dont le psoriasis couvrait au moins 3 % de la surface corporelle

Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu l'ÉTANERCEPT, des réponses cliniques ont été observées dès la première consultation à la quatrième semaine (25 % des patients). Le délai médian écoulé avant l'apparition d'une réponse était de 12 semaines; 75 % des patients ont obtenu une réponse avant la 36<sup>e</sup> semaine. Les réponses se sont maintenues pendant les six premiers mois de traitement et pendant la période d'entretien. L'ÉTANERCEPT 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'ÉTANERCEPT 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 l'ÉTANERCEPT pendant la période réalisée sans insu. À la 48<sup>e</sup> 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 l'ÉTANERCEPT, 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'ÉTANERCEPT 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 l'ÉTANERCEPT. À la 48<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 16 en présente les résultats.

**Tableau16. Variation moyenne des résultats radiographiques obtenue au cours des périodes de 6 et de 12 mois chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique**

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

JSN = *joint space narrowing* (pincement de l'interligne articulaire)

L'éтанercept 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. Ces différences sont apparues dès le 6<sup>e</sup> mois. L'inhibition de la progression de la maladie sur le plan radiographique s'est maintenue chez les patients ayant poursuivi leur traitement avec l'éтанercept pendant une deuxième année. Dans le groupe ayant poursuivi le traitement au moyen de l'éтанercept, 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 l'éтанercept.

#### 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'éтанercept deux fois par semaine ont présenté une amélioration significativement plus importante de leur score HAQ de départ au 3<sup>e</sup> mois (diminution moyenne de 53,5 %) et au 6<sup>e</sup> mois (diminution moyenne de 53,6 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (diminution moyenne de 6,3 % et de 6,4 % aux 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois, respectivement) [ $p < 0,001$ ] en ce qui concerne le domaine de l'invalidité (0 = aucune invalidité, et 3 = invalidité grave). Aux 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois, les patients traités avec l'éтанercept ont présenté une amélioration significativement plus importante du score SF-36 traduisant leur capacité physique, comparativement aux patients traités avec le placebo. Ils n'ont en outre présenté aucune aggravation du score SF-36 témoignant des capacités mentales. L'amélioration de la capacité physique ainsi que les résultats des mesures de l'incapacité se sont maintenus pendant une période pouvant atteindre deux ans pendant la période de l'étude réalisée sans insu.

#### **Spondylarthrite ankylosante**

##### Aspects démographiques et modalité de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de l'éтанercept 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 souffraient 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'étanercept ou de placebo ont été administrées par voie s.-c., deux fois par semaine pendant 6 mois. Les patients qui ont participé à cette étude à double insu pouvaient participer à une étude de suivi ouverte au cours de laquelle tous les patients recevaient 25 mg par voie s.-c. deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 42 mois.

**Tableau 17. Résumé des données démographiques sur les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant participé aux études cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% d'hommes)
Étude I (Davis et coll., 2003)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints de spondylarthrite ankylosante	25 mg d'étanercept ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois			
		Étanercept	139	42	76
		Placebo	138	42	76

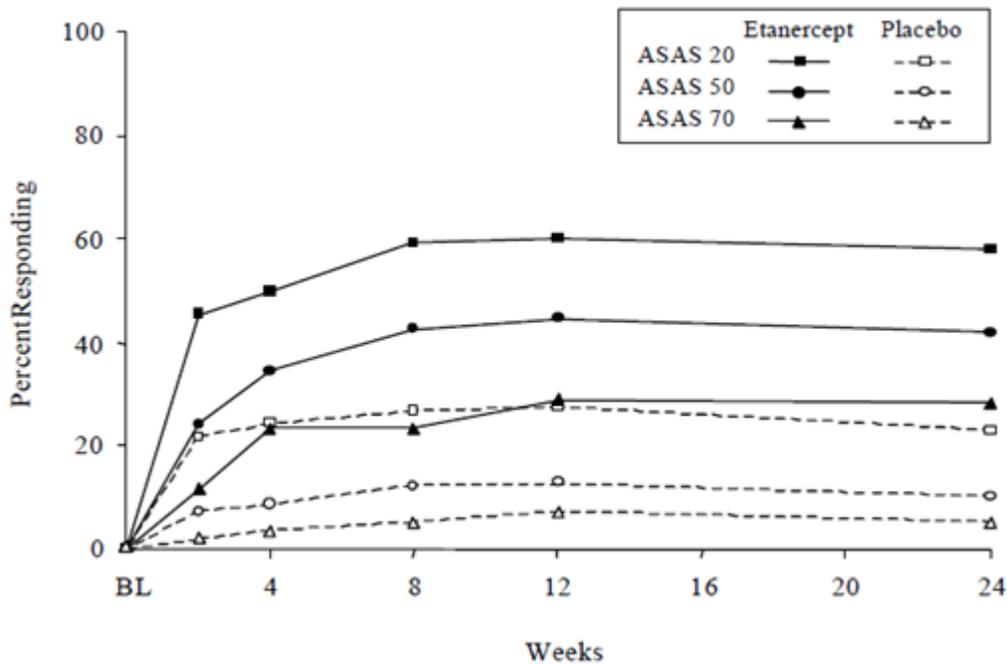
f.p.s. = fois par semaine; s.-c. = sous-cutané

## Résultats de l'étude

Le principal indice d'efficacité choisi a été la constatation d'un progrès de 20 % selon les critères d'amélioration de la spondylarthrite ankylosante (ASAS pour *Ankylosing Spondylitis Assessment Score*). Par rapport au placebo, le traitement avec l'éтанercept a entraîné une amélioration significative de l'ASAS et des résultats d'autres mesures de l'activité de la maladie chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante (Figure 3 et Tableau 21).

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

**Figure 3. Réponses ASAS dans la spondylarthrite ankylosante**



Etanercept = Éتانercept  
Percent Responding = Pourcentage de répondeurs  
BL = Départ  
Weeks = Semaines

**Tableau 18. Mesures de l'activité de la maladie dans les cas de spondylarthrite ankylosante**

	Placebo N = 139		Placebo/étanercept Phase de prolongation ouverte N = 129	Étanercept <sup>a</sup> N = 138		Étanercept Phase de prolongation ouverte N = 128
	Départ	6 mois	4 ans	Départ	6 mois	4 ans
Valeurs moyennes au moment des évaluations						
Critères de réponse ASAS						
Évaluation globale du patient <sup>b</sup>	62,9	56,3	25,9	62,9	36,0	19,7
Douleur nocturne et lombaire <sup>c</sup>	62,1	56,2	24,1	59,8	34,0	18,8
BASFI <sup>d</sup>	56,3	54,7	31,1	51,7	36,0	22,7
Inflammation <sup>e</sup>	64,3	56,6	26,0	61,4	33,4	19,0
Marqueurs de la phase aiguë						
PCR (mg/dL) <sup>f</sup>	2,0	1,9	0,5	1,9	0,6	0,3
VSG (mm/h) <sup>g</sup>	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

<sup>a</sup>  $p < 0,0015$  pour toutes les comparaisons entre l'étanercept et le placebo au 6<sup>e</sup> 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.

<sup>b</sup> Mesure sur une échelle visuelle analogique où 0 = « absence de problème » et 100 = « problème grave ».

<sup>c</sup> 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 ».

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

<sup>e</sup> 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 pour *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

<sup>f</sup> Fourchette normale des concentrations en protéine C réactive (PCR) : de 0 à 1,0 mg/dL.

<sup>g</sup> Fourchette normale des valeurs de la vitesse de sédimentation globulaire (VSG) 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 avec l'étanercept, 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'une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée 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 avec l'éтанercept 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 (SF-36 et EQ-5D) pendant la période contrôlée a été constatée dès la 12<sup>e</sup> semaine de traitement avec l'éтанercept dans le cadre de l'étude ouverte. L'amélioration des résultats signalés par les patients s'est maintenue pendant quatre ans dans les groupes ayant reçu antérieurement le placebo ou l'éтанercept.

## Psoriasis en plaques chez l'adulte

### Aspect démographique et protocole de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de l'éтанercept 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 une réponse 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 19. Résumé des données démographiques des sujets atteints de psoriasis en plaques participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe % de femmes (n)
Étude I (Leonardi, et coll. 2003)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'éтанercept administrés par voie s.-c. 1 ou 2 f.p.s.;			
		50 mg d'éтанercept administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 6 mois; placebo			
		Éтанercept à 25 mg 1 f.p.s. :	160	46	26
		Éтанercept à 25 mg 2 f.p.s. :	162	44	33
		Éтанercept à 50 mg 2 f.p.s. :	164	45	35
		Placebo :	166	45	37

Étude II (Papp, et coll. 2005)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Étanercept à 25 mg, à 50 mg ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 3 mois			
		Étanercept à 25 mg 2 f.p.s. :	196	45	35
		Étanercept à 50 mg 2 f.p.s. :	194	45	33
		Placebo :	193	45	36
Étude III (Tyring et coll. 2007)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Étanercept à 50 mg ou placebo, administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 12 semaines			
		Étanercept à 50 mg 2 f.p.s. :	311	46	35
		Placebo :	307	46	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'étanercept administrées une fois par semaine (1 f.p.s.), de 25 mg d'étanercept administrées deux fois par semaine (2 f.p.s.) ou de 50 mg d'étanercept 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'étanercept. Au bout de ces 12 semaines, les sujets qui recevaient le placebo ont commencé un traitement à l'insu avec l'étanercept (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<sup>e</sup> semaine. Le traitement a été interrompu chez les sujets dont l'indice PASI s'était amélioré d'au moins 50 % à la 24<sup>e</sup> 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 d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine de traitement. Lorsqu'ils faisaient une rechute, les sujets étaient de nouveau traités à l'insu avec l'étanercept, selon le schéma posologique qu'ils suivaient à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement.

L'étude II a porté sur 583 sujets répartis au hasard pour recevoir par voie sous-cutanée soit un placebo, soit des doses de 25 mg ou de 50 mg d'étanercept 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 l'étanercept sans insu, à raison de 25 mg 2 f.p.s. pendant une période pouvant atteindre neuf mois de plus.

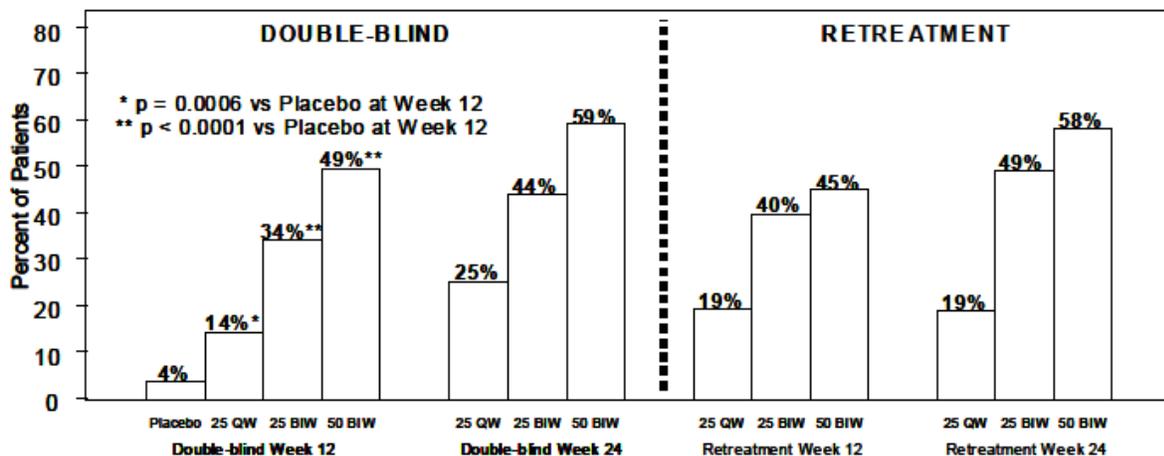
L'étude III a été menée à l'insu auprès de 618 patients recevant, par voie sous-cutanée, un placebo ou l'étanercept à raison de 50 mg 2 f.p.s., pendant 12 semaines. Après 12 semaines, les patients des deux groupes de l'étude ont reçu 50 mg 2 f.p.s. dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 84 semaines (jusqu'à la semaine 96 de la première partie de la phase ouverte). À partir de la 97<sup>e</sup> semaine, les patients admissibles ont entamé la deuxième partie de

la phase ouverte, pendant laquelle leur posologie pour l'étanercept a été diminuée à 50 mg 1 f.p.s. À la 12<sup>e</sup> ou à la 13<sup>e</sup> 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 de l'étanercept à 50 mg 2 f.p.s. pour le reste de l'étude (jusqu'à la 14<sup>e</sup> semaine).

### Réponse clinique

Le pourcentage de sujets qui ont obtenu une amélioration d'au moins 50, 75 ou 90 % de leur indice PASI (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 la réponse 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<sup>e</sup> semaine de traitement. Dans les études I et II, le score PASI 75 a été atteint par 3 %, 14 %, 34 % et 49 % des patients recevant un placebo, l'étanercept à 25 mg 1 f.p.s., l'étanercept à 25 mg 2 f.p.s. et l'étanercept 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<sup>e</sup> 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**



DOUBLE-BLIND = DOUBLE INSU

RETREATMENT = REPRISSE DU TRAITEMENT

\*p = 0.0006 vs Placebo at Week 12 = \* p = 0.0006 vs placebo à la 12<sup>e</sup> semaine

\*\*p < 0.0001 vs Placebo at Week 12 = \*\* p < 0,0006 vs placebo à la 12<sup>e</sup> semaine

Percent of Patients = Pourcentage de patients

Placebo 25 QW / BIW = Placebo à 25 mg 1 f.p.s. / 2.f.p.s.

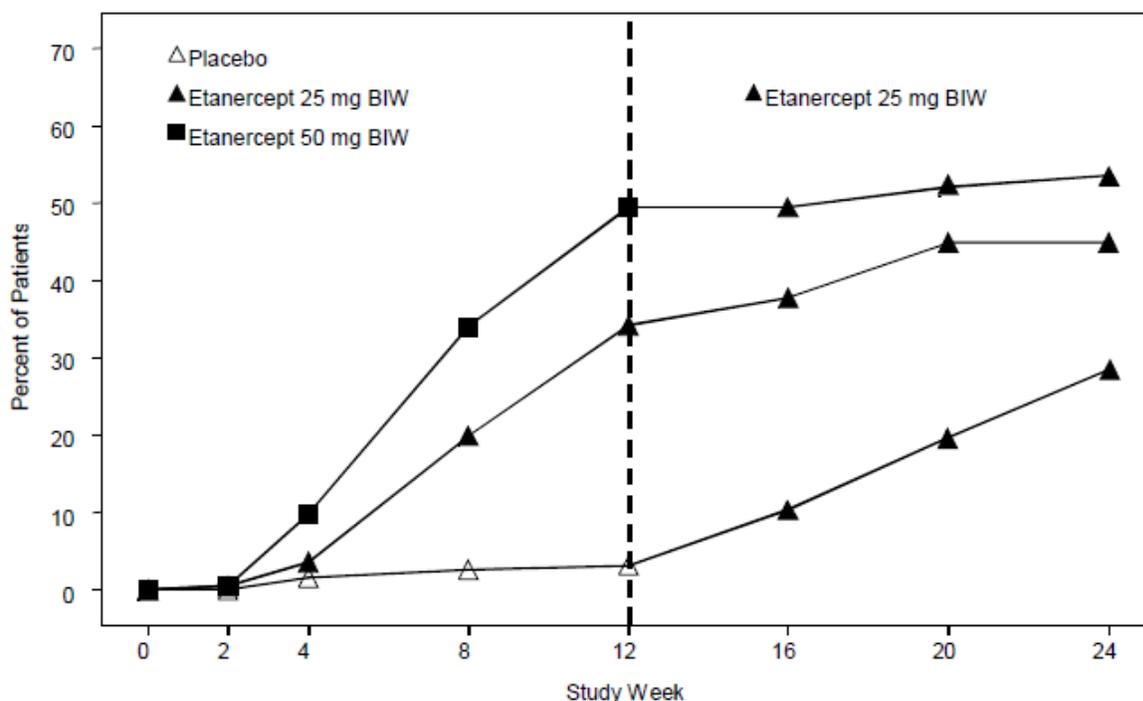
Double-blind Week 12 / 24 = 12<sup>e</sup>/ 24<sup>e</sup> semaine à double insu

Retreatment Week 12 / 24 = 12<sup>e</sup>/ 24<sup>e</sup> semaine – reprise du traitement

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<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de traitement (Figure 5). Les réponses PASI 50, 75 et 90, le pourcentage moyen d'amélioration de la réponse

PASI et l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI) 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**



Placebo = Placebo

Etanercept 25 / 50 mg BIW = Étanercept à 25 / 50 mg 2 f.p.s.

Percent of Patients = Pourcentage de patients

Study Week = Semaine de l'étude

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<sup>e</sup> semaine, le pourcentage moyen d'amélioration de la réponse 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 l'étanercept 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 20.

**Tableau 20. Résultats des études I, II et III**

Réponse	Étude I					Étude II			Étude III			
	Étanercept					Étanercept			Étanercept			
	Placebo	25 mg 2 f.p.s. <sup>a</sup>		50 mg 2 f.p.s.		Placebo	25 mg 2 f.p.s. <sup>a</sup>	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.
	N = 166 12 <sup>e</sup> sem.	N = 162 12 <sup>e</sup> sem.	N = 162 24 <sup>e</sup> sem.	N = 164 12 <sup>e</sup> sem.	N = 164 24 <sup>e</sup> sem.	N = 193 12 <sup>e</sup> sem.	N = 196 12 <sup>e</sup> sem.	N = 194 12 <sup>e</sup> sem.	N = 307 12 <sup>e</sup> sem.	N = 311 12 <sup>e</sup> sem.	N = 306 96 <sup>e</sup> sem.	N = 311 96 <sup>e</sup> 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 la réponse 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 médecin – 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 de la maladie

\*\*  $p \leq 0,0001$  comparativement au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine.

<sup>a</sup> 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<sup>e</sup> à la 96<sup>e</sup> semaine, le traitement avec l'étanercept 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 avec l'étanercept à la 13<sup>e</sup> semaine, les patients ayant reçu un placebo jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine (groupe placebo/étanercept) ont connu des améliorations comparables à celles des sujets ayant reçu l'étanercept de la 1<sup>re</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine de la période à double insu de l'étude (groupe étanercept/étanercept).

Au cours des études I, II et III, les résultats rapportés par les sujets se sont également améliorés chez ceux qui recevaient l'étanercept. À la 12<sup>e</sup> semaine de traitement, le DLQI des sujets qui étaient traités avec l'une ou l'autre des doses d'étanercept 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 traités avec l'étanercept ont été plus nombreux à obtenir 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 avec des doses de 50 mg 2 f.p.s., 12 % et 20 % des sujets traités avec des doses de 25 mg 2 f.p.s. contre 2 % et 1 % des sujets ayant reçu le placebo. À la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude III, le pourcentage de patients présentant un score DLQI de 0 était de 28 % chez les patients traités avec l'étanercept à 50 mg 2 f.p.s., contre 43 % pour le groupe placebo.

À la 2<sup>e</sup> semaine de traitement, les résultats de l'évaluation globale statique du médecin 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 SF-36 Health Survey, soit celles portant sur les capacités physiques et les capacités mentales, s'étaient significativement améliorés à la 12<sup>e</sup> 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 la réponse PASI s'était améliorée d'au moins 50 % à la 24<sup>e</sup> 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, le temps médian écoulé avant la rechute était de trois mois. Les sujets qui ont repris le traitement avec l'étanercept à la 12<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> 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 5).

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'étanercept diminuée à 25 mg 2 f.p.s. à la 12<sup>e</sup> semaine, dose qu'ils ont reçue pendant les trois mois suivants. Quelque 77 % des 91 sujets qui avaient obtenu une réponse PASI de 75 à la 12<sup>e</sup> semaine l'ont conservée jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Parmi les 23 % de sujets qui n'avaient pas conservé leur réponse PASI de 75 à la 24<sup>e</sup> semaine, 20 % avaient à ce moment-là une réponse PASI de 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 de 75 à la 12<sup>e</sup> semaine avaient atteint ce résultat à la 24<sup>e</sup> semaine.

## **Psoriasis en plaques chez l'enfant**

### Aspect démographique et protocole de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de l'éтанercept 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, souffraient d'une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques (score  $\geq 3$  à l'évaluation globale statique par le médecin, atteinte touchant au moins 10 % de la surface corporelle et score PASI  $\geq 12$ ) et avaient déjà reçu une photothérapie ou un traitement général, ou encore leur état n'était pas maîtrisé de façon satisfaisante au moyen d'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 21. Résumé des données démographiques des enfants atteints de psoriasis en plaques qui ont participé à un essai clinique**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (limites)	Sexe % de femmes (n)
Étude 1	1 <sup>re</sup> partie : multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Éтанercept à 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou placebo par voie s.-c. 1 f.p.s. durant 12 semaines			
		Éтанercept : Placebo :	106 105	12,8 (4-17) 12,6 (4-17)	48 % (51) 50 % (52)
	2 <sup>e</sup> partie : multicentrique, ouverte	Éтанercept 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 <sup>e</sup> partie : multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, d'abord sans médicament, puis avec reprise	Période de 12 semaines d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement; Éтанercept à 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou un 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 l'éтанercept 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 de départ) avaient la possibilité de passer dans un groupe de sauvetage et ainsi de recevoir l'éтанercept en mode ouvert chaque semaine jusqu'à la 12<sup>e</sup> 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'étanercept. 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. La réponse 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 squames).

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 les squames. 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 des 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<sup>e</sup> semaine ont été considérés comme des échecs 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 22.

**Tableau 22. Résultats relatifs au psoriasis chez l'enfant après 12 semaines**

	Placebo (N = 105)	Étanercept 0,8 mg/kg 1 fois par semaine (N = 106)
PASI 75, n (%)	12 (11 %)	60 (57 %) <sup>a</sup>
PASI 50, n (%)	24 (23 %)	79 (75 %) <sup>a</sup>

Évaluation globale statique par le médecin : disparition complète ou quasi complète, n, n (%)	14 (13 %)	56 (53 %) <sup>a</sup>
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	------------------------

PASI 90, n (%)	7 (7 %)	29 (27 %) <sup>a</sup>
----------------	---------	------------------------

PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis; sPGA = static physician's global assessment

<sup>a</sup> p < 0,0001 vs 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> semaine ont été soumis une seconde fois à la répartition aléatoire, puis ils ont reçu soit l'étanercept ou un placebo durant une période de 12 semaines. Le maintien de la réponse PASI 75 a été évalué à la 48<sup>e</sup> semaine et le nombre de patients chez qui la réponse PASI 75 s'était maintenue était plus élevé chez les sujets traités avec l'étanercept (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 au moyen d'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'ASC<sub>0-00</sub> 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 les 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 les singes avec l'un ou l'autre lot.

De même, aucun effet lié au traitement n'est survenu chez les singes après l'administration quotidienne, par voie sous-cutanée, de 0,2 ou de 2,0 mg/kg de TNFR:Fc 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 les 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'arrêt 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 les singes traités pendant 28 jours à l'aide de 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 chez presque tous les animaux à partir de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> 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/kg de TNFR:Fc à des souris et à des rats, et dès le 10<sup>e</sup> 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 qu'il ne se manifeste a été plus long chez le singe que chez d'autres espèces.

Suite à l'administration sous-cutanée de TNFR:Fc aux singes, deux fois par semaine, des anticorps neutralisants ont été détectés le jour 26 chez 1 des 6 singes ayant reçu 1 mg/kg de TNFR:Fc. Ces anticorps restaient indétectables le jour 26 chez les 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 saturent 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'ASC<sub>0-24</sub> 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 chez 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.

## **16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives**

### **16.1.1 Pharmacodynamie non clinique comparative**

#### **Études *in vitro***

Des études comparatives, y compris l'évaluation des effets biologiques liés au récepteur du TNF et des caractéristiques de liaison liées au fragment Fc, ont été effectuées *in vitro* afin de montrer la comparabilité de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>.

Les méthodes d'analyse pertinentes avaient été qualifiées et étaient associées de près au mode d'action de l'éтанercept (TNF- $\alpha$ , étude de liaison de LT- $\alpha$ 3 et dosage du gène rapporteur de NF- $\kappa$ B). Les activités fonctionnelles et de liaison associées au fragment Fc ont aussi été évaluées, même si la région Fc de l'éтанercept a comme rôle principal de prolonger la demi-vie plutôt que de conférer au produit un effet médié par le fragment Fc.

Le Tableau 23 donne une vue d'ensemble des études *in vitro* visant à comparer BRENZYS (lots cliniques et lots PVR) et Enbrel<sup>MD</sup>.

**Tableau 23. Vue d'ensemble des études comparatives sur l'activité *in vitro* de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>**

Type	Étude biologique	Résultats des évaluations de comparabilité
Activité biologique associée au segment Fab (analyses qualifiées)	Épreuve de liaison à TNF- $\alpha$	À l'intérieur des limites de comparabilité (91 à 112 %)
	Épreuve de liaison à LT- $\alpha$ 3	À l'intérieur des limites de comparabilité (87 à 116 %)
	Épreuve de neutralisation de TNF- $\alpha$ par le gène rapporteur de NF- $\kappa$ B	À l'intérieur des limites de comparabilité (81 à 133 %)
Activité biologique associée au fragment Fc	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1a	3 des 11 valeurs (122 %, 122 %, 123 %) se situaient légèrement en dehors des limites de comparabilité (90 à 121 %)
	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1Ia	À l'intérieur des limites de comparabilité (2,10E-06 à 4,94E-06)
	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1Ib	À l'intérieur des limites de comparabilité (1,81E-05 à 3,35E-05)
	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1IIa (type V)	À l'intérieur des limites de comparabilité (2,50E-06 à 4,09E-06)
	Épreuve du récepteur FcRn	À l'intérieur des limites de comparabilité (4,80E-06 à 1,18E-05)
Activités biologiques : épreuves supplémentaires	Épreuve de liaison à TNF- $\alpha$ à partir de différentes espèces	Similaire d'après une évaluation qualitative en parallèle
	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1IIa (type F)	
	Épreuve de liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1IIb	
	Épreuve de liaison au facteur C1q	
	Épreuve d'apoptose	
	Épreuve CDC	
	Épreuve ADCC	

Les limites de comparabilité étaient établies par une analyse statistique fondée sur l'intervalle de tolérance (moyenne  $\pm$   $\kappa$ É.-T. en utilisant une limite de tolérance à deux volets) avec l'ensemble des données disponibles (Howe, 1969).

Sur le plan de la comparabilité, tous les résultats des études *in vitro* se situaient à l'intérieur des limites de comparabilité, à l'exception de ceux associés au récepteur Fc $\gamma$ R1a. On a observé que l'activité de liaison d'un lot clinique et de deux lots de validation (PVR) de BRENZYS dépassait légèrement la limite supérieure de comparabilité. Cependant, cette différence était minime (1 à 2 %) et a été jugée comme étant à l'intérieur de la variabilité de l'épreuve (précision intermédiaire des études de qualification : 5,7 %).

Dans l'ensemble, il est reconnu que la liaison au récepteur Fc $\gamma$ R1a est associée à la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). Comme la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ne fait pas partie du mode d'action de l'éta nercept, les différences observées avec le récepteur Fc $\gamma$ R1a ne sont pas jugées importantes au regard de la pharmacodynamie connue. Les études suivantes visant à évaluer la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup> ont confirmé que BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup> en sont tous deux dénués.

En résumé, l'ensemble des résultats des épreuves *in vitro* associées au mode d'action de l'éta nercept et des épreuves de liaison liées au fragment Fc ont confirmé la comparabilité de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>.

## Études *in vivo*

Une étude *in vivo* a aussi été réalisée afin de montrer la comparabilité des effets suppresseurs de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup> sur la pathologie médiée par le TNF- $\alpha$  dans un modèle murin (BALB/c) d'arthrite induite par des anticorps dirigés contre le collagène. Dans cette étude, BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup> ont inhibé l'évolution de l'arthrite qui était déterminée par la variation du volume des coussinets, les indices cliniques et l'évaluation histopathologique. Aucune différence significative n'a été décelée dans les groupes de traitement avec BRENZYS et avec Enbrel<sup>MD</sup>.

ArthritoMab<sup>TM</sup>, un cocktail d'anticorps monoclonaux ciblant les antigènes C11b, J1, D3 et U1 a été utilisé pour induire une arthrite par les anticorps dirigés contre le collagène. Ces antigènes se répartissent dans les fragments CB8, CB10 et CB11 des molécules de collagène de type II, ce qui permet d'obtenir la formation de bons complexes immuns. La gravité et la fréquence de la maladie ont augmenté avec une provocation subséquente aux lipopolysaccharides (LPS). Pour induire l'arthrite, chaque souris (BALB/c; femelles) a reçu, au jour 1 de l'étude 2 mg (0,2 mL) d'ArthritoMab<sup>TM</sup> par injection dans la veine de la queue. Au jour 7, chaque animal a reçu une injection intrapéritonéale de LPS à 50 mcg (0,2 mL).

Au jour 8, le volume des coussinets était mesuré par pléthysmographie du volume des pattes (Kent Scientific Corporation, Torrington, CT, États-Unis). Les souris ont été réparties en cohortes de traitement de telle sorte qu'il n'y ait aucune différence significative entre les groupes quant au volume total moyen des coussinets. Le jour 8, le volume total moyen de tous les coussinets était de 0,38 ou de 0,39 mL.

**Tableau 24. Aperçu du programme d'étude pharmacodynamique**

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce animale	Dose (mg/kg/jour)	Médicament à l'étude	Fréquence des doses	BPL	N° de l'étude
Étude sur l'efficacité <i>in vivo</i>	Injection intrapéritonéale	Souris BALB/c (modèle d'arthrite induite par des anticorps anti-collagène)	1, 5, 10	BRENZYS Enbrel <sup>MD</sup> EU Enbrel <sup>MD</sup> US	1 fois par jour tous les 3 jours pour un total de 5 doses (jours 8, 12, 15, 19 et 22)	Non	CAIA-e007

BPL : bonnes pratiques de laboratoire

Les souris de 9 groupes de traitement (10 animaux par groupe) ont reçu BRENZYS, Enbrel<sup>MD</sup> d'origine européenne (EU) ou Enbrel<sup>MD</sup> d'origine américaine (US) à des doses de 1, 5 et 10 mg/kg aux jours 8, 12, 15, 19 et 22. Les animaux du groupe témoin n'ont reçu que l'excipient.

Le volume des coussinets des pattes arrière droites et gauches a été mesuré par pléthysmographie et le total des indices cliniques, à savoir rougeur ou enflure visibles aux quatre pattes (0 à 15 points/patte), déterminés au jour 8 (données initiales) ont été réévalués aux jours 9, 11, 12, 13, 15, 19 et 22. Après l'euthanasie au jour 22, les pattes postérieures étaient fixées dans le formol pour une analyse histopathologique.

L'efficacité a été déterminée d'après les diminutions observées dans les variations du volume (fardeau de la maladie et inhibition de la maladie) et dans les indices cliniques, et d'après le nombre accru d'animaux présentant de plus faibles indices histopathologiques composés, comparativement au groupe témoin traité avec l'excipient.

Tous les médicaments à l'étude ont inhibé l'évolution de l'arthrite, qui était déterminée par la variation du volume des coussinets et des indices cliniques. Le volume des coussinets a diminué de façon marquée dans tous les groupes de traitement, sans différence nette d'un groupe de traitement à l'autre. Les résultats de l'évaluation clinique et de l'analyse

histopathologique indiquent que la destruction de l'architecture des articulations est moins importante dans tous les groupes de traitement.

En résumé, chez les souris BALB/c, les effets inhibiteurs de BRENZYS sont jugés comparables à ceux d'Enbrel<sup>MD</sup>.

### 16.1.2 Toxicologie comparative

BRENZYS est un biosimilaire pour lequel les propriétés toxicologiques de l'étanercept chez l'animal ont déjà été caractérisées avec le médicament biologique de référence (voir Partie II, 18 Toxicologie non clinique – Médicament biologique de référence).

Une étude de toxicité de 4 semaines portant sur l'administration de doses multiples a été menée chez des macaques de Buffon afin d'établir la comparabilité de la toxicité, des profils toxicocinétiques et des profils immunogéniques de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>.

Le Tableau 25 donne un aperçu du programme d'étude toxicologique. La tolérance locale et le potentiel d'immunotoxicité ont été analysés dans le cadre d'une étude de toxicité de doses multiples administrées pendant 4 semaines.

**Tableau 25. Aperçu du programme d'étude toxicologique**

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce animale	Dose (mg/kg/jour)	Médicament à l'étude	Fréquence des doses	BPL	N° d'étude
Étude comparative de la toxicité de doses multiple sur 4 semaines	Injection SC en bolus	Macaque de Buffon	0, 1, 15	BRENZYS Enbrel <sup>MD</sup> EU Enbrel <sup>MD</sup> US	2 fois par semaine	Oui	2064-004

BPL = bonnes pratiques de laboratoire

BRENZYS, Enbrel<sup>MD</sup> EU et Enbrel<sup>MD</sup> US ont été bien tolérés jusqu'à des doses de 15 mg/kg/jour chez la majorité des animaux, sans autre observation notable, et les profils toxicologique, toxicocinétique et immunogénique de BRENZYS étaient comparables à ceux d'Enbrel<sup>MD</sup>.

Aucun effet associé aux médicaments évalués n'a été observé en ce qui concerne le poids corporel moyen, l'ECG, les paramètres de pathologie ou les résultats à l'examen ophtalmoscopique, ce qui est compatible avec les données des études non cliniques antérieures sur les effets d'Enbrel<sup>MD</sup>.

De plus, aucun effet associé aux médicaments à l'étude n'a été observé sur le nombre moyen de sous-types de leucocytes périphériques, sauf pour un animal ayant reçu 15 mg/kg/jour de BRENZYS (animal n° 409) et dont le nombre de leucocytes du sang périphérique avait diminué de façon significative à la fin de l'étude.

Aucun changement significatif n'a été observé à l'examen macroscopique ou microscopique et aucune variation du poids des organes n'a été attribuée à BRENZYS ou à Enbrel<sup>MD</sup>, sauf dans les cas suivants :

- Dans le groupe recevant 1 mg/kg/jour d'Enbrel<sup>MD</sup> US, il a fallu retirer prématurément (au jour 17) un mâle (n° 439) de l'étude en raison de signes cliniques graves, soit une léthargie et une difficulté respiratoire. L'examen microscopique a révélé une inflammation aiguë et chronique ainsi que des adhérences au niveau du péricarde et du cœur. Les colorations histologiques ont révélé la présence de colonies bactériennes. Il s'agit probablement d'une infection bactérienne préexistante que l'effet immunosuppresseur de l'étanercept peut avoir contribué à aggraver.

- Dans le groupe recevant 15 mg/kg/jour de BRENZYS, des changements microscopiques caractérisés par une augmentation du nombre de macrophages, surtout au niveau de la rate et du foie, ont été observés chez un mâle (n° 409) et ont été attribués à l'effet immunosuppresseur de l'étanercept chez un animal présentant une infection endogène subclinique préexistante.

Quant à la formation d'anticorps anti-médicaments (AAM), tous les animaux traités avec une faible dose de médicament (1 mg/kg/jour) ont obtenu une réponse positive, du jour 22 à la fin de l'étude. La présence d'AAM était moins fréquente dans le groupe recevant la dose élevée (15 mg/kg/jour), sans différence significative entre les groupes de traitement avec BRENZYS et Enbrel<sup>MD</sup>, ce qui laisse entendre que la présence moins fréquente d'AAM chez les animaux recevant la dose élevée pourrait être causée par un antagonisme vu la concentration élevée des médicaments à l'étude.

Lors de l'évaluation toxicocinétique, la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes augmentaient généralement proportionnellement avec les doses de BRENZYS et d'Enbrel<sup>MD</sup>. De plus, au jour 1 et au jour 25, aucune différence importante n'a été observée entre les concentrations sériques moyennes, la C<sub>max</sub> et l'ASC des différents groupes de traitement (Tableau 26).

**Tableau 26. Paramètres pharmacocinétiques chez les macaques de Buffon après l'administration de doses multiples de BRENZYS ou d'Enbrel<sup>MD</sup> par voie sous-cutanée**

Type d'étude	Espèce animale	Dose quotidienne (mg/kg)	Médicament à l'étude	C <sub>max</sub> (mcg/mL)				ASC <sub>(0-fin)</sub> (mcg·h/mL)			
				Jour 1		Jour 25		Jour 1		Jour 25	
				M	F	M	F	M	F	M	F
Étude de la toxicité de doses multiples sur 4 semaines	Macaque de Buffon	1	BRENZYS	12,7	11,0	5,07	0,662	755	621	271	17,5
			Enbrel <sup>MD</sup> EU	11,7	50,1 13,0 <sup>b</sup>	2,49	0,303	639	1 420 719 <sup>b</sup>	83,6	10,7
			Enbrel <sup>MD</sup> US	11,1	12,3	2,0 <sup>c</sup>	0,494	649	739	61,2 <sup>c</sup>	14,6
		15	BRENZYS	173	148	229	192	10 200	9 080	13 400	11 100
			Enbrel <sup>MD</sup> EU	145 125 <sup>a</sup>	152	213	44,6	7 180 7 170 <sup>a</sup>	9 570	11 700	1 940
			Enbrel <sup>MD</sup> US	179	148	232	122	11 300	8 780	12 500	6 020

M : mâle; F : femelle

<sup>a</sup> Valeur excluant les données de l'animal n° 415.

<sup>b</sup> Valeur excluant les données de l'animal n° 412.

<sup>c</sup> Valeur excluant les données de l'animal n° 439, euthanasié *in extremis* le jour 17.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude 2064-004 ont montré que les profils toxicologique, toxicocinétique et immunogénique de BRENZYS étaient comparables à ceux d'Enbrel<sup>MD</sup>.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE

1. Enbrel (solution pour injection en seringues préremplies de 50 mg/mL et en auto-injecteurs préremplis de 50 mg/mL), n° de contrôle 245363, monographie de produit, IMMUNEX CORPORATION, 19 mars 2021.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### **BRENZYS** (se prononce « BREN-ziss ») **Injection d'étanercept** **Seringues préremplies jetables**

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

**BRENZYS** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Enbrel<sup>MD</sup>. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### **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 avec **BRENZYS** 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 avec **BRENZYS**, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** Des cas de cancers inhabituels, parfois d'issue fatale, ont été observés chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement avec un antagoniste du TNF, y compris l'étanercept, à un âge inférieur à 18 ans.

#### **Pourquoi BRENZYS est-il utilisé?**

**BRENZYS** est un médicament destiné au traitement des personnes qui souffrent d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». **BRENZYS** est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » (spon-dil-ar-trite an-ki-lo-zante) ainsi qu'aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis (psoriasis en plaques) et aux enfants atteints d'une forme grave de psoriasis (psoriasis en plaques). 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 en plaques 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 en plaques et touche à la fois les articulations et la peau.

#### **Comment BRENZYS agit-il?**

**BRENZYS** 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,

le psoriasis en plaques 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. BRENZYS peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, BRENZYS 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, BRENZYS 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 de BRENZYS?**

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes ainsi que dans les deux premières semaines chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et les quatre premières chez les enfants atteints de psoriasis en plaques. 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 avec l'éta nercept 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 avec l'éta nercept ont interrompu leur traitement en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités avec l'éta nercept ont interrompu leur traitement en raison d'une absence d'amélioration.

### **Quels sont les ingrédients de BRENZYS?**

Ingrédient médicinal : éta nercept

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, phosphate de sodium et saccharose

### **BRENZYS est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**Les seringues préremplies jetables BRENZYS** sont présentées en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL; volume minimal injectable de 0,94 mL).

**Les auto-injecteurs préremplis à usage unique BRENZYS** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL; volume minimal injectable de 0,93 mL).

### **Ne prenez pas BRENZYS si vous :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BRENZYS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation 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 secondaires graves associés à BRENZYS.
- Si 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.
- Si 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.
- Si 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 avec BRENZYS.
- Si vous êtes né, vous vivez ou vous voyagez dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.
- Si vous résidez ou avez résidé ou 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 de BRENZYS. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Si vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Si vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire, si vous souffrez d'une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré, ou si vous présentez 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.
- Si vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Si vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Si vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement avec BRENZYS. Les patients recevant BRENZYS ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Si vous avez pris un médicament appelé Kineret® (anakinra) ou Orencia® (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir plus loin « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRENZYS »).
- Si vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (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 tuberculose durant le traitement avec BRENZYS, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de tuberculose (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 BRENZYS. 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 BRENZYS ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs oculaires. 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 avez 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 BRENZYS.
- **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 avec BRENZYS ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** BRENZYS a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème au visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement avec BRENZYS, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis en plaques, 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 BRENZYS, sont exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement avec BRENZYS 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 avec des antagonistes du TNF, y compris BRENZYS, 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 ou l'autre 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 avec BRENZYS, ou même après l'arrêt du traitement.
- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées avec BRENZYS, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou une enflure pouvant être remplie de pus. Il pourrait décider d'interrompre le traitement avec BRENZYS.
- **Infections graves.** BRENZYS peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation de BRENZYS peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement avec BRENZYS, 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 BRENZYS si je suis enceinte ou si j'allaite?**

Il n'a pas été établi que BRENZYS peut être utilisé en toute sécurité par les femmes enceintes.

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

BRENZYS peut se retrouver dans le lait maternel. BRENZYS n'a pas été étudié chez les mères qui allaitent et, par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les nourrissons allaités. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous prenez BRENZYS.

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits alternatifs.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRENZYS**

Avant de commencer à prendre de l'éтанercept, 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.

#### Renseignements généraux sur BRENZYS

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

Puis-je utiliser BRENZYS 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, BRENZYS peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir l'éтанercept avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser BRENZYS avec Kineret® (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser BRENZYS avec Orenzia® (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise de BRENZYS 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 BRENZYS en association avec le cyclophosphamide.

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 BRENZYS.

### **Comment prendre BRENZYS :**

BRENZYS doit être injecté sous la peau.

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

### **Dose habituelle :**

Que vous souffriez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie de BRENZYS recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine (une injection de 50 mg), à administrer à l'aide d'une seringue préremplie de 50 mg jetable.

Si vous souffrez de psoriasis en plaques, la dose de BRENZYS 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, et d'utiliser une seringue préremplie de 50 mg jetable.

La dose recommandée de BRENZYS qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis en plaques est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose et prescrira la teneur appropriée d'étanercept. BRENZYS est offert pour traiter les enfants et les adolescents pesant au moins 63 kg (138 livres).

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

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose de BRENZYS avant qu'on vous ait appris comment le faire. 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.

### **Dose excessive :**

Si vous injectez accidentellement BRENZYS plus souvent que prescrit, communiquez sans attendre avec un médecin ou un pharmacien.

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de BRENZYS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre BRENZYS, 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.

**La section « Mode d'emploi » contient les instructions détaillées sur la façon d'injecter BRENZYS.** Ne pas mélanger la solution BRENZYS avec d'autres médicaments.

Pour ne pas oublier, il pourrait être utile d'écrire dans un journal quel(s) jour(s) de la semaine BRENZYS doit être administré.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BRENZYS?**

Comme tous les médicaments, BRENZYS peut provoquer des effets secondaires. La plupart des effets secondaires associés à BRENZYS sont d'intensité légère à modérée, mais certains peuvent être graves et nécessiter un traitement.

**Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?**

Lors des études où l'on a comparé l'étanercept à un placebo (produit inactif), les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités avec l'étanercept ont été les suivants :

- des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et se manifestaient par une rougeur, une enflure, des démangeaisons ou des 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 (sinusite);
- des maux de tête.

En prenant BRENZYS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS COURANTS</b> Réactions au point d'injection		✓	
<b>COURANTS</b> Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		✓	
Maux de tête	✓		
<b>RARES</b> Infections graves		✓	✓
Tuberculose		✓	
Troubles nerveux		✓	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.
- Composez sans frais le 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.*

### **Conservation**

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

Les seringues préremplies BRENZYS doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **Ne PAS congeler BRENZYS**. Une fois réfrigéré, BRENZYS reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur la seringue.

BRENZYS 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. Protégez le médicament de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité jusqu'au moment de l'utiliser.

### **Pour en savoir davantage au sujet de BRENZYS :**

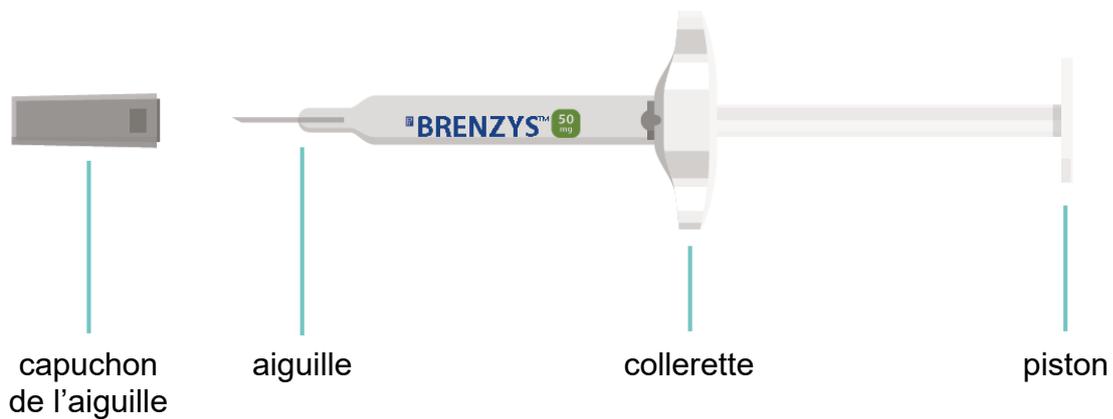
- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site du distributeur canadien (OrganonCanada inc.) au [www.organon.ca](http://www.organon.ca), ou en téléphonant au 1-844-820-5468.

Les renseignements contenus dans la présente monographie ont été mis à jour à la date indiquée plus bas (« Dernière révision »); le fabricant pourrait toutefois avoir des renseignements plus récents.

### **Mode d'emploi**

Veuillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose de BRENZYS à l'aide d'une seringue préremplie jetable.

## Votre seringue préremplie :



### Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez la seringue et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains.
- N'enlevez pas le capuchon.



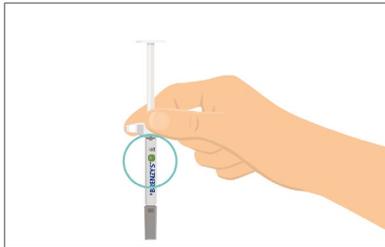
### Étape 2 : Attendez 30 minutes

- Attendez environ 30 minutes pour que la seringue se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon.



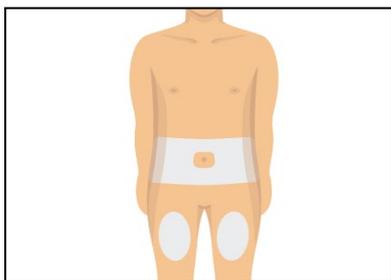
### Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Vérifiez toujours la date de péremption du médicament.
- Le médicament doit être limpide et incolore, mais il peut contenir de petites particules.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'enlevez toujours pas le capuchon.



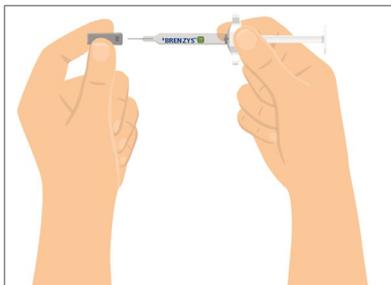
### Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps.
- L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse.



### Étape 5 : Enlevez le capuchon de la seringue

- Retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille.



### Étape 6 : Insérez l'aiguille dans la peau pincée

- Pincez délicatement votre peau et insérez l'aiguille avec soin.



### Étape 7 : Enfoncez le piston jusqu'au fond

- Poussez sur le piston jusqu'à ce qu'il s'enfonce complètement dans la seringue.



### Étape 8 : Retirez la seringue et jetez-la

- Éloignez la seringue de votre peau et jetez-la dans un contenant approuvé pour l'élimination des objets pointus.
- Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille et ne la réutilisez pas.



Ce dépliant a été préparé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : le 17 mars 2022

## LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### **BRENZYS** (se prononce « BREN-ziss ») **Injection d'étanercept** **Auto-injecteurs préremplis à usage unique**

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

**BRENZYS** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Enbrel<sup>MD</sup>. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### **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 avec **BRENZYS** ou avec 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 avec **BRENZYS**, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** Des cas de cancers inhabituels, parfois d'issue fatale, ont été observés chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement avec un antagoniste du TNF, y compris l'étanercept, à un âge inférieur à 18 ans.

#### **Pourquoi BRENZYS est-il utilisé?**

**BRENZYS** est un médicament destiné au traitement des personnes qui souffrent d'une forme modérée ou grave de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique ou d'un type de maladie appelée « rhumatisme psoriasique ». **BRENZYS** est également destiné aux adultes atteints d'un type d'arthrite appelée « spondylarthrite ankylosante » (spon-dil-ar-trite an-ki-lo-zante) ainsi qu'aux adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis (psoriasis en plaques) et aux enfants atteints d'une forme grave de psoriasis (psoriasis en plaques). 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 en plaques 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 en plaques et touche à la fois les articulations et la peau.

#### **Comment BRENZYS agit-il?**

**BRENZYS** 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, le psoriasis en plaques 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. BRENZYS peut ramener la quantité de TNF contenue dans le corps à la normale et contribuer ainsi à traiter les lésions articulaires. Chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire, BRENZYS 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, BRENZYS 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 de BRENZYS?**

On peut voir une amélioration dès la première semaine de traitement chez les adultes ainsi que dans les deux premières semaines chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et les quatre premières chez les enfants atteints de psoriasis en plaques. 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 avec l'étanercept 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 avec l'étanercept ont interrompu leur traitement en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités avec l'étanercept ont interrompu leur traitement en raison d'une absence d'amélioration.

### **Quels sont les ingrédients de BRENZYS?**

Ingrédient médicamenteux : étanercept

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, phosphate de sodium et saccharose

### **BRENZYS est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**Les seringues préremplies jetables BRENZYS** sont présentées 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 auto-injecteurs préremplis à usage unique BRENZYS** sont présentés en doses de 50 mg (0,98 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL; volume minimal injectable de 0,93 mL).

### **Ne prenez pas BRENZYS si vous:**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BRENZYS, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation 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 secondaires graves associés à BRENZYS.
- Si 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.
- Si 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.
- Si 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 avec BRENZYS.
- Si vous êtes né, vous vivez ou vous voyagez dans un pays où il y a un risque de contracter la tuberculose. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes à ce sujet.
- Si vous résidez ou avez résidé ou 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 de BRENZYS. Si vous ne savez pas si vous avez résidé dans une région où de telles infections sont courantes, demandez à votre médecin.
- Si vous avez ou avez eu l'hépatite B.
- Si vous ressentez ou avez ressenti un engourdissement ou des fourmillements persistants et une faiblesse musculaire, si vous souffrez d'une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain et Barré, ou si vous présentez 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.
- Si vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Si vous allez subir une intervention chirurgicale majeure.
- Si vous avez reçu récemment ou allez recevoir un vaccin. La vaccination doit être mise à jour avant d'entreprendre un traitement avec BRENZYS. Les patients recevant BRENZYS ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Si vous avez pris un médicament appelé Kineret® (anakinra) ou Orencia® (abatacept) ou du cyclophosphamide (voir plus loin « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRENZYS »).
- Si vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (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 tuberculose durant le traitement avec BRENZYS, même si vous avez obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez un symptôme de tuberculose (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 BRENZYS. 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 BRENZYS ou un autre antagoniste du TNF, comme la sclérose en plaques, les crises épileptiques et l'inflammation des nerfs oculaires. 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 avez 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 BRENZYS.
- **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 avec BRENZYS ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** BRENZYS a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème au visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement avec BRENZYS, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis en plaques, 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 BRENZYS, sont exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement avec BRENZYS 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 avec des antagonistes du TNF, y compris BRENZYS, 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 ou l'autre 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 avec BRENZYS, ou même après l'arrêt du traitement.
- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées avec BRENZYS, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou une enflure pouvant être remplie de pus. Il pourrait décider d'interrompre le traitement avec BRENZYS.
- **Infections graves.** BRENZYS peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation de BRENZYS peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement avec BRENZYS, 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 BRENZYS si je suis enceinte ou si j'allaité?

Il n'a pas été établi que BRENZYS peut être utilisé en toute sécurité par les femmes enceintes.

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

BRENZYS peut se retrouver dans le lait maternel. BRENZYS n'a pas été étudié chez les mères qui allaitent et, par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les nourrissons allaités. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous prenez BRENZYS.

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits alternatifs.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRENZYS**

Avant de commencer à prendre de l'éтанercept, 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.

### Renseignements généraux sur BRENZYS

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de renseignements pour le consommateur. Ne prenez PAS BRENZYS 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 BRENZYS.

### Puis-je utiliser BRENZYS 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, BRENZYS peut être associé au méthotrexate. Toutefois, on sait peu de choses sur les interactions que peut avoir l'éтанercept avec le méthotrexate et les autres médicaments chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Il est déconseillé d'utiliser BRENZYS avec Kineret® (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

Il est déconseillé d'utiliser BRENZYS avec Orenzia® (abatacept), car cette association peut accroître le risque d'effets secondaires graves.

La prise de BRENZYS 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 BRENZYS en association avec le cyclophosphamide.

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 BRENZYS.

### **Comment prendre BRENZYS :**

BRENZYS doit être injecté sous la peau.

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

### **Dose habituelle :**

Que vous souffriez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, la posologie de BRENZYS recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine (une injection de 50 mg), à administrer à l'aide d'un auto-injecteur prérempli de 50 mg à usage unique.

Si vous souffrez de psoriasis en plaques, la dose de BRENZYS 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, et d'utiliser un auto-injecteur prérempli de 50 mg à usage unique.

La dose recommandée de BRENZYS qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis en plaques est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose et prescrira la teneur appropriée d'étanercept. BRENZYS est offert pour traiter les enfants et les adolescents pesant au moins 63 kg (138 livres).

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

N'essayez pas d'injecter vous-même une dose de BRENZYS avant qu'on vous ait appris comment le faire. 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.

### **Dose excessive :**

Si vous injectez accidentellement BRENZYS plus souvent que prescrit, communiquez sans attendre avec un médecin ou un pharmacien.

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de BRENZYS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre BRENZYS, 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.

**La section « Mode d'emploi » contient les instructions détaillées sur la façon d'injecter BRENZYS.**

Ne pas mélanger la solution BRENZYS avec d'autres médicaments.

Pour ne pas oublier, il pourrait être utile d'écrire dans un journal quel(s) jour(s) de la semaine BRENZYS doit être administré.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BRENZYS?**

Comme tous les médicaments, BRENZYS peut provoquer des effets secondaires. La plupart des effets secondaires associés à BRENZYS sont d'intensité légère à modérée, mais certains peuvent être graves et nécessiter un traitement.

**Quels sont les effets secondaires courants de ce médicament?**

Lors des études où l'on a comparé l'étanercept à un placebo (produit inactif), les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités avec l'étanercept ont été les suivants :

- des réactions au point d'injection. Ces réactions étaient généralement légères et se manifestaient par une rougeur, une enflure, des démangeaisons ou des 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 (sinusite);
- des maux de tête.

En prenant BRENZYS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS COURANTS</b> Réactions au point d'injection		✓	
<b>COURANTS</b> Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		✓	

Maux de tête	✓		
<b>RARES</b>			
Infections graves		✓	✓
Tuberculose		✓	
Troubles nerveux		✓	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.
- Composez sans frais le 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.*

### Conservation

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

Les auto-injecteurs préremplis BRENZYS doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **Ne PAS congeler BRENZYS.** Une fois réfrigéré, BRENZYS reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'auto-injecteur.

BRENZYS 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. Protégez le médicament de la lumière directe

### Pour en savoir davantage au sujet de BRENZYS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site du distributeur canadien (Organon Canada inc.) au [www.organon.ca](http://www.organon.ca), ou en téléphonant au 1-844-820-5468.

Les renseignements contenus dans la présente monographie ont été mis à jour à la date indiquée plus bas (« Dernière révision »); le fabricant pourrait toutefois avoir des renseignements plus récents.

### Mode d'emploi

Veillez suivre les instructions ci-dessous pour préparer et administrer une dose de BRENZYS à l'aide d'un auto-injecteur prérempli à usage unique.

**Votre auto-injecteur prérempli :**

- Votre auto-injecteur ne comporte aucun bouton.
- L'aiguille est dissimulée derrière un protecteur, sous le capuchon.
- Quand vous appuyez le protecteur contre la peau, l'injection se fait automatiquement.



### Étape 1 : Rassemblez le matériel

- Posez l'auto-injecteur et les sachets de tampons imbibés d'alcool non ouverts sur une surface propre et sèche.
- N'oubliez pas de vous laver les mains.
- N'enlevez pas le capuchon.



### Étape 2 : Attendez 30 minutes

- Attendez environ 30 minutes pour que l'auto-injecteur se réchauffe à la température ambiante, ce qui aide à diminuer la douleur pendant l'injection.
- N'enlevez toujours pas le capuchon.



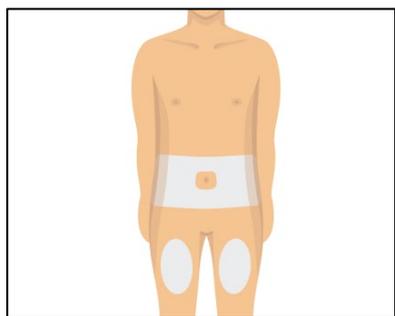
### Étape 3 : Vérifiez le médicament et la date

- Vérifiez toujours la date de péremption du médicament.
- Le médicament doit être limpide et incolore, mais il peut contenir de petites particules.
- Vous pourriez observer une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'enlevez toujours pas le capuchon.



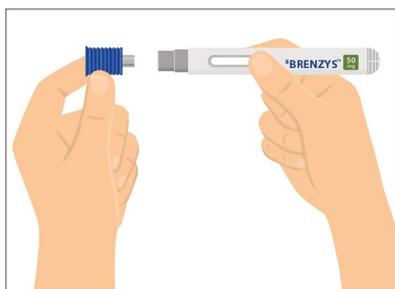
### Étape 4 : Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau

- Choisissez un point d'injection sur votre corps.
- L'abdomen et les cuisses sont les endroits à privilégier.
- Frottez la peau au point d'injection avec un tampon de coton imbibé d'alcool.
- Évitez de choisir un endroit où la peau est sensible ou couverte d'un bleu, où il y a une cicatrice ou encore dans une plaque rouge ou squameuse.



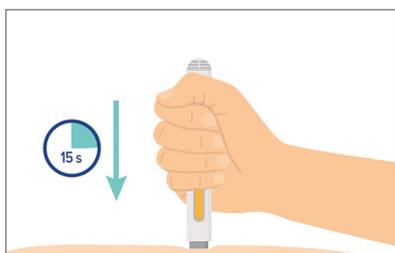
### Étape 5 : Enlevez le capuchon bleu de l'aiguille

- Retirez soigneusement le capuchon bleu de l'aiguille. Remarquez son centre métallique protégeant l'auto-injecteur.



**Étape 6 : Placez le protecteur gris de l'aiguille, appuyez et maintenez en place pendant 15 secondes**

- Placez le protecteur gris de l'aiguille directement sur la peau et appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau pour faire l'injection.
- Quand vous appuyerez sur l'auto-injecteur, l'injection commencera.
- Vous pourriez entendre un déclic.



**Étape 7 : Après 15 secondes, retirez l'auto-injecteur**

- Maintenez l'auto-injecteur contre la peau.
- Après 15 secondes, retirez l'auto-injecteur du point d'injection.
- Vous pourriez entendre un second déclic.



**Étape 8 : Assurez-vous que c'est terminé et jetez l'auto-injecteur**

- Vérifiez si la fenêtre de l'auto-injecteur est jaune.
- Jetez l'auto-injecteur dans un contenant pour objets pointus et tranchants.
- Si la fenêtre n'est pas jaune, il se peut que vous n'ayez pas reçu une dose complète.
- Remarque : conformément à l'illustration, il se peut qu'une petite bande grise soit toujours visible.



Ce dépliant a été préparé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : le 17 mars 2022