

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ERELZI**®

Étanercept

Solution injectable en seringues préremplies, 50 mg/mL

et

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

Norme du Fabricant

Modificateur de la réponse biologique

Sandoz Canada Inc.  
110 de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6  
<https://www.sandoz.ca>

Date d'approbation initiale :  
Le 6 avril, 2017

Date de révision :  
Le 18 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270052

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	11/2019
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	11/2019
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	11/2019
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	11/2019
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	08/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	01/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	11/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	11/2019
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	08/2021

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	6
1.2 Personnes âgées.....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>

7.1	Populations particulières.....	18
7.1.1	Femmes enceintes.....	18
7.1.2	Allaitement.....	19
7.1.3	Enfants.....	19
7.1.4	Personnes âgées.....	20
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>21</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	23
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	31
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	32
8.4	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>35</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament.....	35
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
10.1	Mode d'action.....	36
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	36
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>39</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS.....</b>	<b>39</b>
14.1	Essai Clinique Comparatif.....	39
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	43
14.3	Immunogénicité.....	45
14.4	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	45
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>71</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>71</b>
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	73
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	73

16.1.2	Toxicologie comparative.....	74
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>74</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT- Seringues préremplies.....</b>	<b>76</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT- Stylo prérempli .....</b>	<b>88</b>

**ERELZI® (étanercept) est un médicament biologique biosimilaire à ENBREL®.**

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

### **1 INDICATIONS**

ERELZI (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 par ERELZI 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 quatre 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. ERELZI peut être associé au méthotrexate chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement au méthotrexate seul.
- réduire les signes et les symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante.
- traiter les adultes atteints d'une forme chronique, modérée ou grave, de psoriasis en plaques dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie.
- traiter les enfants âgés de 4 à 17 ans qui sont atteints d'une forme chronique grave de psoriasis en plaques et dont le cas relève d'un traitement général ou de la photothérapie. Les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit dans le groupe des 4 à 6 ans sont limitées.

Une amélioration peut se manifester après seulement une semaine de traitement par 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 tout au long du traitement. Certains patients voient leur état s'améliorer encore davantage après trois mois de traitement.

En règle générale, l'arrêt du traitement par l'étanercept s'est soldé par la réapparition des symptômes arthritiques au cours du mois suivant. Dans les essais cliniques ouverts, la reprise du traitement chez des adultes ayant cessé de prendre 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 après un arrêt pouvant atteindre quatre mois a également donné lieu à une réponse favorable.

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre ERELZI et le médicament biologique de référence ENBREL®.

## 1.1 Enfants

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

ERELZI 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

Seulement les enfants pesant 63 kg ou plus, qui ne nécessitent pas de dosage basé sur le poids, peuvent être traités avec le stylo SensoReady® prérempli à 50 mg de ERELZI ou la seringue préremplie à 50 mg de ERELZI. Les patients pesant moins de 63 kg doivent être dosés avec précision sur une base de mg / kg avec d'autres produits étanercept. (Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 1.2 Personnes âgées

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

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Étant donné que les personnes âgées sont plus sensibles et prédisposées aux infections, il faut les traiter en faisant preuve de prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

ERELZI est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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 par des anti-TNF, y compris l'éta nercept. 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 par ERELZI. L'apparition d'une infection grave ou d'un état septique commande l'arrêt du traitement par ERELZI.
- La prudence est de mise quand on envisage d'administrer ERELZI 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 par ERELZI, il faut déterminer si les patients présentent une TB évolutive ou latente. Lorsque la TB latente est diagnostiquée, il faut administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer celui par ERELZI.
- Pendant et après le traitement par ERELZI, 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 (pour des renseignements détaillés, voir la section [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Infections graves et opportunistes](#)).

#### Cancers

- On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, dont certains d'issue fatale, chez des enfants et des adolescents traités par un antagoniste du TNF, incluant l'éta nercept (pour des renseignements détaillés, voir la section [Cancérogénèse et mutagenèse/Enfants](#) ci-dessous).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par ERELZI (éta nercept) 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 modification posologique

#### Généralités

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

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

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

La posologie de ERELZI 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 par ERELZI. Comme une étude portant sur l'administration de 50 mg d'éta nercept deux fois par semaine à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde semble indiquer une incidence plus élevée d'effets indésirables alors que les taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) sont similaires, les posologies supérieures à 50 mg par semaine ne sont pas recommandées.

#### **Adultes atteints de psoriasis en plaques**

La dose d'attaque d'ERELZI 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)**

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

La posologie de ERELZI recommandée chez les enfants âgés de quatre 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). Seulement les enfants pesant 63 kg (138 livres) ou plus, qui ne nécessitent pas de dosage en fonction du poids, peuvent être traités avec la seringue préremplie de ERELZI 50 mg ou le stylo SensoReady® de ERELZI 50 mg. Les patients pesant moins de 63 kg doivent être dosés avec précision sur une base de mg / kg avec d'autres produits éta nercept.

Dans les cas d'arthrite juvénile idiopathique, on peut continuer d'administrer des glucocorticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des analgésiques durant un traitement par ERELZI.

L'administration concomitante de méthotrexate et de plus fortes doses de ERELZI n'a pas été étudiée chez les enfants.

### **4.4 Administration**

#### **Préparation de la solution ERELZI présentée en seringues préremplies ou en stylo préremplis à usage unique SensoReady® :**

Laisser ERELZI atteindre la température ambiante (compter de 15 à 30 minutes environ) avant d'injecter le médicament. NE PAS enlever le capuchon qui recouvre l'aiguille de la seringue préremplie ou le stylo SensoReady® 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. La solution doit être limpide, incolore ou légèrement jaunâtre. 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 UTILISER** si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères (de gros grumeaux, des flocons ou des particules colorées).

Les points d'injection comprennent l'avant de cuisses, le bas-ventre, mais pas la zone 2 pouces autour du nombril; bras externe si soignant / professionnel de la santé donne l'injection. Ils doivent être utilisés en rotation. Toute injection doit être effectuée à au moins 2,5 cm (1 pouce) de distance du dernier point d'injection, et jamais à un endroit où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée.



#### 4.5 Dose oubliée

Il faut conseiller aux patients qui oublient de prendre une dose de ERELZI 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'éтанercept n'a pas été établie chez l'être humain. Des études de toxicologie ont été menées chez le singe avec des doses allant jusqu'à 30 fois la dose administrée chez l'être humain, mais aucun signe de toxicité limitant la dose n'en est ressorti. Aucune toxicité limitante n'a été observée durant les essais cliniques portant sur l'éтанercept. 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 un essai portant sur la polyarthrite rhumatoïde, un patient s'est administré, par erreur, 62 mg d'éтанercept par voie sous-cutanée deux fois par semaine durant trois semaines sans éprouver d'effets indésirables.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.-c.)	Solution stérile injectable/ seringues préremplies à 50 mg/mL (25 mg/0,5 mL et 50 mg/1,0 mL) et auto-injecteurs préremplis à 50 mg/mL (toutes les formes posologiques ont la même concentration : 50 mg/mL)	Acide citrique, citrate de sodium, chlorure de sodium, sucrose, et le chlorhydrate de L-lysine.

Les seringues préremplies ERELZI à usage unique avec protège-aiguille avec collerette sont présentées en doses de 25 mg (0,5 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL) et de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'éтанercept dosée à 50 mg/mL).

La seringue préremplie et le stylo SensoReady® ERELZI ont un capuchon amovible en caoutchouc.

**Les stylos préremplis ERELZI à usage unique SensoReady®** sont présentés en doses de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'étanercept dosée à 50 mg/mL).

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

La solution de ERELZI est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre, stérile et sans agent de conservation et son pH se situe à  $6,3 \pm 0,2$ . Il est possible que la solution contienne de petites particules blanches de protéine.

#### Composition:

Présentation	Contenu : ingrédient actif	Contenu : ingrédients inactifs
Seringue préremplie d'étanercept de 50 mg avec une protège-aiguille de sécurité avec collerette, et stylo SensoReady®	1,0 mL de solution d'étanercept de 50 mg/mL	0,786 mg d'acide citrique 13,52 mg de citrate de sodium 1,50 mg de chlorure de sodium 10 mg de sucrose 4,6 mg de lysine
Seringue préremplie d'étanercept de 25 mg avec une protège-aiguille de sécurité avec collerette	0,5 mL de solution d'étanercept de 50 mg/mL	0,393 mg d'acide citrique 6,76 mg de citrate de sodium 0,75 mg de chlorure de sodium 5 mg de sucrose 2,3 mg de lysine

Les seringues préremplies ERELZI à 25 mg et à 50 mg et les stylos SensoReady® ERELZI à 50 mg à usage unique sont présentés en boîtes d'un, deux, quatre ou en multiboîte de 12 seringues ou auto-injecteurs avec des aiguilles de calibre 29, de 1,25 cm (0,5 po) de longueur.

L'administration du contenu d'une seringue préremplie ERELZI avec protège-aiguille de 50 mg ou du stylo SensoReady® ERELZI, procure une dose équivalant à celle fournie par deux seringues préremplies ERELZI avec protège-aiguille avec collerette de 25 mg.

#### Description

ERELZI (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 immunoglobuline humaine (IgG1). L'étanercept est produit par génie génétique, et plus précisément par un système d'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il comprend 934 acides aminés et a un poids moléculaire apparent d'environ 150 kilodaltons.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la **section 3**

#### **Infections graves et opportunistes**

Des infections graves attribuables à divers agents pathogènes, dont bactéries, mycobactéries, mycètes

envahissants, virus, parasites (y compris protozoaires) ou autres agents pathogènes opportunistes, ont été signalées chez des patients recevant des antagonistes du TNF. Certaines de ces infections ont été mortelles. Des cas de tuberculose, d'histoplasmose, d'aspergillose, de blastomycose, de candidose, de coccidioïdomycose, de légionellose, de listériose et de pneumocystose ont été rapportés (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques). 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 par ERELZI. Il faut soupeser 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'histoplasmose, 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 de l'étaanercept, 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 par ERELZI et pendant le traitement si nécessaire. Il faut rappeler le risque d'obtenir de faux négatifs avec l'intradermoréaction à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

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

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

L'apparition d'une nouvelle infection au cours du traitement par ERELZI 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'éta nercept. 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 par ERELZI. Il faut surveiller de près les patients qui présentent une nouvelle infection pendant le traitement par ERELZI, procéder rapidement à un bilan diagnostique complet selon ce qui est approprié dans les cas d'immunosuppression, et entreprendre le traitement antimicrobien qui s'impose.

Selon des études de pharmacovigilance portant sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, des infections graves ont été signalées chez environ 3 % des patients. Des cas 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'éta nercept ont été signalées chez moins de 2 % des sujets lors des essais cliniques. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, il faut cesser immédiatement d'administrer ERELZI et instaurer un traitement approprié.

#### Traitement concomitant par éta nercept et anakinra

Lors des essais cliniques, on a observé des cas d'infections et de neutropénie lors de l'administration concomitante d'anakinra et d'éta nercept, sans aucun bienfait supplémentaire par rapport à une monothérapie par l'éta nercept. Étant donné la nature des événements indésirables observés lors du traitement associant l'éta nercept et l'anakinra, il n'est pas recommandé d'administrer l'éta nercept en concomitance avec l'anakinra (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Traitement concomitant d'éta nercept et d'abatacept

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'éta nercept et d'abatacept a entraîné une incidence accrue d'événements indésirables graves et n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques. L'association d'éta nercept à l'abatacept n'est donc pas recommandée (voir [9 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.

#### Intervention chirurgicale

Les données sur l'innocuité des interventions chirurgicales chez les patients traités par l'éta nercept

sont limitées. La demi-vie de l'éтанercept doit être prise en considération lors de la planification d'une intervention chirurgicale. Si un patient qui prend ERELZI doit être opéré, il faut le suivre étroitement afin de dépister toute infection et prendre les mesures nécessaires, le cas échéant.

### **Granulomatose avec polyangéite**

Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo portant sur 180 patients atteints de granulomatose avec polyangéite, l'ajout d'éтанercept au traitement classique (comprenant du cyclophosphamide, du méthotrexate et des corticostéroïdes) n'a pas augmenté l'efficacité de celui-ci. Les sujets traités par éтанercept ont eu plus de cancers non cutanés que ceux qui avaient reçu le placebo. Le rôle d'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 d'éтанercept à des patients traités par des agents immunodépresseurs pour une granulomatose avec polyangéite n'est donc pas recommandée. L'utilisation d'éтанercept n'est pas recommandée non plus chez des sujets recevant un traitement concomitant par le cyclophosphamide.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude animale de longue durée n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène d'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 essais cliniques de grande envergure (2 048 patients) ayant servi à évaluer l'utilisation d'éтанercept dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont été interrompus avant la date prévue en raison d'un manque d'efficacité. Au cours de l'un de ces deux essais, 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 (classes III et IV de la New York Heart Association [NYHA]) qui étaient traités par l'éтанercept, par rapport aux sujets recevant un placebo.

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

### **Endocrinien/métabolisme**

On a signalé des cas d'hypoglycémie à la suite de l'instauration du traitement par 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**

On a signalé des cas de maladie intestinale inflammatoire chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique qui étaient traités par l'éтанercept. Ce médicament n'est pas efficace pour le traitement de la maladie intestinale inflammatoire.

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

## Hématologique

De rares cas (moins de un 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 par l'éta nercept. Certains des cas de pancytopenie sont survenus dès la deuxième semaine du traitement par l'éta nercept. 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 exposé, la prudence est de mise dans le cas des patients traités par ERELZI 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 avec ERELZI. La confirmation d'une anomalie hématologique importante doit inciter à envisager l'arrêt du traitement par ERELZI.

Des patients ayant reçu un traitement par l'anakinra et par 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

La réactivation de l'hépatite B chez des patients antérieurement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et ayant reçu un traitement concomitant par des antagonistes du TNF, y compris 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 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 du VHB avant la mise en route d'un traitement par un antagoniste du TNF. Pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les patients qui ont déjà été infectés par le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de déceler les signes et les symptômes d'une infection évolutive au VHB.

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

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent ERELZI 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 par l'éta nercept était similaire à celui des patients ayant reçu le placebo après un mois, mais était significativement plus élevé après six mois. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer ERELZI pour le traitement des patients atteints d'hépatite alcoolique.

## Immunitaire

### Immunodépression et immunocompétence

Il est possible que les antagonistes du TNF, y compris l'éta nercept, 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 par l'éta nercept, 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'éta nercept 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 ERELZI n'ont pas été évaluées chez des patients présentant une immunodépression ou une infection chronique.

### Vaccinations

Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant (notamment le vaccin anti amaril, le vaccin BCG [bacille de Calmette et Guérin], le vaccin antirubéoleux, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin anticholérique, le vaccin antityphoïdique et le vaccin contre la varicelle) pendant un traitement par l'éta nercept. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant chez les patients traités par l'éta nercept.

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent l'éta nercept. La plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'éta nercept qui ont reçu un vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique ont présenté une réaction immunitaire efficace déclenchée par les lymphocytes B, mais les concentrations en agrégats ont été relativement plus faibles et les patients ont été moins nombreux à doubler leurs titres que les personnes qui n'avaient pas reçu l'éta nercept. 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'éta nercept pour les antigènes suivants : 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

On recommande que les enfants souffrant d'arthrite juvénile idiopathique reçoivent tous les vaccins prescrits aux enfants de leur âge conformément aux directives en vigueur avant de commencer un traitement par ERELZI. 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. On devrait suspendre temporairement le traitement par ERELZI chez les patients fortement exposés au virus de la varicelle et envisager un traitement prophylactique par immunoglobulines de varicelle-zona.

### Auto-immunité

Le traitement par l'éta nercept 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 l'éta nercept. Si un patient présente des signes et des symptômes évoquant un syndrome pseudolupique ou une hépatite auto-immune à la suite d'un traitement par ERELZI, il convient d'interrompre l'administration par ERELZI et d'évaluer soigneusement son état.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

#### Lymphomes

Dans les segments contrôlés des essais cliniques portant sur tous les antagonistes du TNF, un nombre plus élevé de cas de lymphome a été observé parmi les patients traités par ces agents que parmi les témoins. Dans les segments contrôlés et ouverts des essais cliniques sur l'éta nercept menés 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 années-patients. Ce chiffre est trois fois plus élevé que celui attendu dans la population générale. Les patients souffrant de

polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis en plaques, particulièrement ceux qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposés de façon prolongée à des traitements immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteints de lymphomes (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois).

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

### 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 essais cliniques sur l'éтанercept, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par 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 par l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 années-patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais 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 les groupes sous l'éтанercept et sous placebo quant au taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition au traitement, lors des segments contrôlés des essais cliniques portant sur toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais 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 par l'éтанercept a joué un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais 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 par des antagonistes du TNF, y compris l'éтанercept. Parmi les 15 401 patients traités par l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de mélanomes de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique), le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par



100 années-patients chez les patients traités par l'éтанercept comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients chez les patients témoins. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de patients adultes atteints de psoriasis en plaques, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-patients chez les patients traités par l'éтанercept par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients chez les patients témoins (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Cancers](#)). Depuis la commercialisation, de très rares cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été signalés chez des patients traités par 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 par 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 par 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'essais cliniques menés auprès de 1 154 patients traités par l'éтанercept (ce qui représente 2 039 années-patients de traitement), aucun cancer ni lymphome ou cancer de la peau non mélanique n'a été signalé.

### **Neurologique**

Le traitement par des 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 par de l'éтанercept. De très rares cas évocateurs du syndrome de Guillain-Barré ont été signalés dans le cadre de traitements par l'éтанercept depuis la commercialisation du médicament. Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer le traitement par 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 ERELZI 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 par ERELZI.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'étanercept traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de mères qui avaient reçu l'étanercept 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 d'étanercept 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'étanercept pendant la grossesse n'appuient pas de manière fiable l'existence d'un lien entre l'étanercept 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'étanercept pendant le premier trimestre de la grossesse. Les proportions d'anomalies congénitales majeures chez les nouveau-nés vivants du groupe exposé à l'étanercept (N = 319) et ceux d'une cohorte malade non exposée à l'étanercept (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'étanercept (N = 344) et de femmes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique non exposées à l'étanercept (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'étanercept que dans celui de femmes malades non exposées à l'étanercept, 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'étanercept 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 foetale ni d'embryotoxicité chez les rats ou les lapereaux et ce, à des doses ayant permis l'atteinte d'une exposition générale correspondant respectivement à 48 et à 58 fois l'exposition au médicament chez des patients recevant 50 mg d'étanercept 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'étanercept 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'éтанercept 1 fois par semaine (selon l'ASC pour des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour par voie sous-cutanée chez la rate) n'ont eu aucun effet sur le développement des rats jusqu'au 4<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 d'éтанercept 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 d'état septique ont également été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (0,8 %). On ignore les effets à long terme du traitement par 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.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'éтанercept et de 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, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

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.

Éтанercept n'a pas été étudié chez les enfants de moins de deux 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 étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Cent trente-huit patients atteints de psoriasis en plaques ayant participé aux études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Au cours des essais contrôlés portant sur le psoriasis en plaques, des événements indésirables graves se sont manifestés chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu soit l'éta nercept, soit un placebo, pendant les trois premiers mois de traitement. La fréquence des événements indésirables graves chez les patients recevant l'éta nercept à 50 mg 2 f.p.s. a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Au cours d'essais ouverts de longue durée portant sur le psoriasis en plaques, les événements indésirables non infectieux graves étaient peu courants, et la fréquence des événements ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par l'éta nercept. 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'éta nercept à 50 mg 2 f.p.s. (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 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 des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé ERELZI au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### **Effets indésirables chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou 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 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 suivis pendant une période allant jusqu'à 48 mois dans certains cas et 1 864 patients adultes atteints de psoriasis en plaques suivis pendant une période pouvant atteindre 36 mois. Depuis sa commercialisation, l'étanercept compte plus de quatre millions d'années-patients 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 par l'étanercept, contre 8 % chez les 217 patients traités par le méthotrexate. Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a signalé aucun événement indésirable grave nouveau ou imprévu. Chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, des événements indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4 % chez les 101 patients traités par 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 que chez les patients plus jeunes.

Au cours d'essais ouverts de longue durée portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, les événements indésirables non infectieux graves étaient peu courants, et la fréquence ajustée en fonction de l'exposition est demeurée généralement stable durant tout le traitement par 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 essais contrôlés par placebo, aux essais contrôlés avec médicament actif et aux essais ouverts sur l'étanercept, les infections et les cancers étaient les événements indésirables graves les plus fréquents. On trouvera ci-dessous une liste d'autres événements indésirables graves moins courants, répartis selon les différentes parties de l'organisme et observés dans les essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques :

Appareil 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
Appareil génito-urinaire :	glomérulonéphropathie membraneuse, calculs rénaux
Appareil respiratoire :	asthme, dyspnée, embolie pulmonaire, sarcoïdose
Système cutané :	aggravation du psoriasis
Système hématopoïétique :	adénopathie, syndrome myélodysplasique, lymphadénite granulomateuse nécrosante
Système hépatique :	trouble hépatique, stéatose hépatique
Système locomoteur :	bursite, fistule, pseudarthrose, polymyosite
Système nerveux :	anxiété, ischémie cérébrale, convulsion, dépression, sclérose en plaques
Trouble général :	trouble de la cicatrisation, asthénie

Dans un essai contrôlé 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 traité par la dose de 50 mg deux fois par semaine : saignements gastro-intestinaux, hydrocéphalie normotensive, convulsions et accident vasculaire cérébral. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans le groupe ayant reçu la dose de 25 mg.

Dans les essais contrôlés, la proportion de sujets qui ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables a été d'environ 4 % dans les groupes 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'étanercept sont décédés, comparativement à 3 patients sur 1 167 (0,26 %) de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 6973 patients traités par au moins une dose d'étanercept qui ont participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 11 765 années-patients, 58 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,49). Au cours des études ouvertes de longue durée qui ont porté sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux de mortalité n'a pas augmenté au fil du temps avec l'exposition accrue à l'étanercept. Dans les études contrôlées par placebo portant sur le

psoriasis en plaques, 1 patient sur 1 245 (0,08 %) ayant reçu l'étanercept est décédé, comparativement à 0 patient sur 720 de ceux qui ont reçu un placebo. Parmi les 4 361 patients traités par au moins une dose d'étanercept qui ont participé à des études contrôlées et non contrôlées portant sur le psoriasis en plaques, et pour lesquels la période d'exposition s'élève à 3 966 années-patients, 10 d'entre eux sont décédés (taux ajusté en fonction de l'exposition : 0,25). Aucun décès n'a été signalé lors des études portant sur le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrite juvénile idiopathique.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

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

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

	Contrôlés par placebo		Contrôlés par médicament actif	
	Pourcentage de patients		Pourcentage de patients	
<b>PARTIE DE L'ORGANISME</b> <b>Terme recommandé</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 152)</b>	<b>Étanercept</b> <b>(N = 349)</b>	<b>Methotrexate</b> <b>(N = 217)</b>	<b>Étanercept</b> <b>(N = 415)</b>
Fièvre	0	0	1	0
<b>Appareil 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 locomoteur</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>				



	Contrôlés par placebo		Contrôlés par médicament actif	
	Pourcentage de patients		Pourcentage de patients	
<b>PARTIE DE L'ORGANISME</b> <b>Terme recommandé</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 152)</b>	<b>Étanercept</b> <b>(N = 349)</b>	<b>Methotrexate</b> <b>(N = 217)</b>	<b>Étanercept</b> <b>(N = 415)</b>
Sécheresse oculaire	0	0	0	1
Acouphènes	0	0	0	1
Amblyopie	0	0	1	0

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

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

c. Les infections 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 essais contrôlés par placebo, au cours desquels les données sur les infections avaient été recueillies indépendamment de celles sur les événements indésirables (placebo : N = 110; étanercept : N = 213).

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

Pourcentage =  $n/N \times 100$

### Réactions au point d'injection

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients traités en rhumatologie, environ 37 % des sujets traités par l'éтанercept ont présenté des réactions au point d'injection. Dans le cadre des essais contrôlés menés chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, environ 14 % des sujets traités par l'éтанercept ont fait de telles réactions au cours des trois premiers mois de traitement. Dans une étude de longue durée portant sur le psoriasis en plaques, le taux de réactions au point d'injection ajusté en fonction de l'exposition a été de 12,2 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu l'éтанercept à 50 mg 2 f.p.s. durant 96 semaines, comparativement à 6,1 par 100 années-patients pour les patients ayant reçu un placebo durant 12 semaines. Elles ont toutes 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, on a souvent observé (7 % des cas) une rougeur au point d'injection précédent, mais aucune intervention n'a été nécessaire. Depuis la commercialisation de l'éтанercept, on a fait état d'ecchymoses et de saignements au point d'injection chez 1,8 % des patients traités par ce produit.

### Infections

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

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

	N <sup>bre</sup> total d'infections	Événement	
		Infections autres qu'une IVRS	IVRS
<b>Psoriasis</b>			
Placebo (N=721)	26%	17%	9%
Étanercept (N=1244)	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 d'étanercept dans chacune des indications, voir la section Essais cliniques dans la partie II de la monographie.

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

**Tableau 3 : Infections graves en fonction du temps**

Tous les patients traités par l'éтанercept* (N = 1341)			
Année	N <sup>bre</sup> de patients	N <sup>bre</sup> de patients ayant un événement	Taux d'incidence
1	1341	35	0,026
2	1113	26	0,023
3	1006	26	0,026
4	915	25	0,027
5	849	27	0,032
6	769	22	0,029
7	696	21	0,030
8	647	24	0,037
9	608	16	0,026
10	529	15	0,028

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

Au cours des essais contrôlés réalisés chez des adultes atteints de rhumatisme psoriasique, aucune différence n'a été relevée au chapitre de la fréquence des infections entre les patients traités par 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 par l'éтанercept.

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

Les infections graves contractées par les sujets adultes traités par 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 de 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 années-patients de traitement), le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,01 %. Parmi les 15 438 patients (23 524 années-patients de traitement) ayant participé aux études aux États-Unis et au Canada, le taux de survenue de tuberculose a été d'environ 0,007 %. Dans le cadre de ces études, on a signalé des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Infections graves et opportunistes).

Au cours de 38 essais cliniques et de 4 études de cohorte menés aux États-Unis et au Canada, portant sur toutes les indications approuvées de l'éтанercept et totalisant 27 169 années-patients d'utilisation (17 696 patients), aucun cas d'histoplasmose n'a été signalé parmi les patients traités par 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'histoplasmosse, ont néanmoins été signalés avec des antagonistes du TNF, y compris l'éta nercept (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Infections graves et opportunistes).

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

### **Cancers**

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

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) de 95 % allait de 0,97 à 1,71. Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte qui a permis de suivre durant plus de 9,6 ans 486 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 de 95 % : de 0,98 à 1,93).

### **Lymphomes**

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

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

Parmi les 6 543 patients adultes atteints de rhumatoïde (de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante) traités par l'éta nercept lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 12 845 années-patients de traitement, on a observé un taux de lymphome de 0,10 cas par 100 années-patients. 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 de 95 % : de 1,81 à 9,26). Par ailleurs, au cours d'une étude de prolongation ouverte ayant permis de suivre durant plus de 9,6 ans 486 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 de 95 % : de 3,35 à 15,30).

Parmi les 4 410 adultes atteints de psoriasis en plaques recevant un traitement par l'éтанercept lors des essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 36 mois, soit environ 4 278 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé a été de 0,05 cas par 100 années-patients, ce qui est comparable au taux escompté dans la population générale. Au cours des segments contrôlés de ces essais, aucun cas de lymphome n'a été observé chez les patients traités par l'éтанercept ou par 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 essais cliniques sur l'éтанercept, 2 cas de leucémie ont été observés parmi les 5 445 patients (0,06 cas par 100 années-patients) traités par 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 par l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de leucémie de 0,03 cas par 100 années-patients.

### **Autres cancers**

Dans le cas des cancers autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, on n'a noté aucune différence entre le taux de réactions ajusté en fonction de l'exposition des traitements par l'éтанercept et par placebo lors des segments contrôlés des essais cliniques, pour toutes les indications. Lors de l'analyse combinée du nombre de cancers des segments contrôlés et non contrôlés des essais 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 par 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 par des antagonistes du TNF, y compris l'éтанercept. Parmi les 15 401 patients traités par l'éтанercept lors des segments contrôlés et ouverts des essais cliniques, soit environ 23 325 années-patients de traitement, on a observé un taux de mélanome de 0,043 cas par 100 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 3 306 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante et traités par l'éтанercept, soit environ 2 669 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 0,41 cas par 100 années-patients comparativement à 0,37 cas par 100 années-patients parmi les 1 521 patients témoins représentant 1 077 années-patients. Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès de 1 245 adultes atteints de psoriasis en plaques et traités par l'éтанercept, soit environ 283 années-patients de traitement, le taux de cancers de la peau non mélaniques observé a été de 3,54 cas par 100 années-

patients par rapport à 1,28 cas par 100 années-patients parmi les 720 patients témoins représentant 156 années-patients.

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

### **Auto-anticorps**

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

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

Dans le cadre d'études à long terme d'une durée allant jusqu'à 144 semaines portant sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, la proportion de patients ayant obtenu des résultats positifs à un moment quelconque de l'évaluation variait de 3 % à 10 %. Par ailleurs, dans le cadre des études sur le psoriasis en plaques chez l'enfant, environ 10 % des sujets avaient produit des anticorps dirigés contre l'étanercept à la 48e semaine et environ 16 % des sujets en avaient fait autant à la 264e semaine. Dans tous les cas, il s'agissait d'anticorps non neutralisants. Dans aucune des études portant sur l'étanercept 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'étanercept.

Les données recueillies reflètent le pourcentage de patients dont les résultats obtenus au dosage ELISA ont été considérés positifs pour ce qui est des anticorps anti-étanercept, 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-étanercept 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'étanercept à 25 mg 2 ou 3 f.p.s., ou encore un placebo. Dans la seconde, les patients recevaient l'étanercept à 25 mg 1 ou 2 f.p.s., ou encore un placebo. Les résultats de la première étude semblent indiquer un taux de mortalité plus élevé chez les patients recevant l'étanercept, 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'étanercept (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements cardiovasculaires](#)).

### **Autre**

Au cours d'une étude portant sur l'étanercept fabriqué selon un procédé modifié (voir [14 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS, 14.4 Essais Cliniques – Médicament biologique de référence](#)), 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'étanercept fabriqué selon le procédé modifié était comparable à celui de l'étanercept fabriqué selon le procédé antérieur.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

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

Parmi les effets indésirables graves signalés chez 69 enfants âgés de quatre 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'oesophagite ou de gastrite, de choc septique dû à un streptocoque du groupe A, de diabète sucré de type I et d'infection des tissus mous et des plaies postopératoires.

Quarante-trois enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique sur 69 (62 %) ont eu une infection pendant leur traitement par l'étanercept 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 ce que l'on observe généralement 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'éтанercept pendant trois mois que chez 349 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde lors d'essais contrôlés par placebo. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, soit 1,7 manifestation par année-patient), de nausées (9 %, soit 1,0 manifestation par année-patient), de douleur abdominale (19 %, soit 0,74 manifestation par année-patient) et de vomissements (13 %, soit 0,74 manifestation par année-patient).

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

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

Lors des essais cliniques contrôlés portant sur le psoriasis en plaques chez l'enfant, 7 % des patients traités par l'éтанercept 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'éтанercept, les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique: abcès avec bactériémie, névrite optique, pancytopenie, 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 par l'éтанercept sont inconnues.

On ignore les effets à long terme du traitement par 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.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par l'éтанercept en association avec 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, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

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

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

**Appareil cardiovasculaire** : accident cérébrovasculaire, hypotension, infarctus du myocarde, phlébite, thrombophlébite profonde;



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

**Système hématopoïétique** : pétéchies;

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

**Système locomoteur** : arthrose, troubles osseux, fibrose tendineuse, nécrose osseuse;

**Système nerveux** ; nervosité, neuropathie;

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

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

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

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

#### **8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

Organisme entier :	œdème de Quincke, fatigue, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, gain pondéral
Appareil cardiovasculaire :	douleur thoracique, vasodilatation (bouffées de chaleur), apparition d'une insuffisance cardiaque congestive
Appareil digestif :	dysgueusie, anorexie, diarrhée, sécheresse buccale, perforation intestinale
Tractus gastro-intestinal :	maladie intestinale inflammatoire
Système hématopoïétique :	adénopathie, anémie, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie
Sphère hépatobiliaire :	hépatite auto-immune, hausse des taux de transaminase, réactivation de l'hépatite B
Système immunitaire :	syndrome d'activation macrophagique, vascularite systémique
Système locomoteur :	douleurs articulaires, syndrome pseudolupique
Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée :	Carcinome à cellules de Merkel
Système nerveux :	paresthésies, accident vasculaire cérébral, convulsions, ainsi que manifestations reliées au système nerveux central évoquant la sclérose en plaques ou des troubles démyélinisants isolés tels que la myélite transverse ou la névrite optique
Appareil oculaire :	sécheresse oculaire, inflammation oculaire, sclérite, uvéite
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 palmoplantaire)

## 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, 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.

En étudiant les données d'un registre d'observation regroupant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, on a noté que les événements indésirables étaient plus fréquents chez ceux qui étaient traités par une association d'éтанercept et de méthotrexate. Comme 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, on ignore si cette augmentation est liée au traitement ou à la maladie elle-même.

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 par l'éтанercept, soit par de la sulfasalazine. L'importance de cette observation est inconnue.

L'administration concomitante d'éтанercept et d'anakinra n'a pas été associée à une augmentation des bienfaits cliniques pour les patients. Dans une étude portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et traités pendant des périodes pouvant atteindre 24 semaines par une association d'éтанercept et d'anakinra, un taux de 7 % d'infections graves a été observé, soit un pourcentage plus élevé que celui enregistré sous l'éтанercept utilisé seul (0 %). Deux patients sur 100 traités en même temps par l'éтанercept et par l'anakinra ont manifesté une neutropénie (NAN inférieur à  $1 \times 10^9/L$ ).

Dans une étude portant sur des patients atteints de granulomatose avec polyangéite, l'ajout d'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, son utilisation 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 ERELZI à l'abatacept n'est donc pas recommandée

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

L'étanercept se lie de façon sélective au facteur de nécrose tumorale soluble et à la surface des cellules, et bloque ainsi son interaction avec les récepteurs du TNF à la surface des cellules. In vitro, l'étanercept neutralise le TNF sans provoquer la lyse des cellules qui participent à la réaction immunitaire. Le TNF est une cytokine naturelle, c'est-à-dire une protéine du système immunitaire, qui intervient dans l'apparition et l'évolution des maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il joue un rôle essentiel dans les processus inflammatoires responsables de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans les atteintes articulaires qui en résultent. Le TNF joue aussi un rôle prépondérant dans le processus inflammatoire à l'origine du psoriasis en plaques et des manifestations cutanées qui caractérisent cette maladie. Le TNF se trouve en concentrations élevées dans la synovie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dans la membrane synoviale et les plaques psoriasiques des personnes atteintes de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, et dans le sérum et les tissus synoviaux des patients 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 le collagène murin.

### 10.3 Pharmacocinétique

Après administration d'une dose de 25 mg d'étanercept en une seule injection sous-cutanée (s.-c.) 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 ( $C_{max}$ ) se chiffrait à  $1,1 \pm 0,6$  mcg/mL, et le délai pour l'atteindre a été de  $69 \pm 34$  heures chez ces patients. Après administration de doses de 25 mg deux fois par semaine pendant six mois à ces mêmes patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (N = 23), la  $C_{max}$  moyenne s'établissait à  $2,4 \pm 1,0$  mcg/mL. Les concentrations sériques maximales ont été multipliées par un facteur variant de 2 à 7, et l'aire sous la courbe ( $ASC_{0-72\text{ h}}$ ) a été multipliée par quatre environ (variation : de 1 à 17) suite à une administration répétée. Les concentrations sériques du médicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été mesurées pendant des périodes de traitement dépassant six mois.

Dans une autre étude, les courbes des concentrations sériques à l'état d'équilibre se sont révélées comparables chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui avaient été traités par l'éta nercept 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 se chiffraient à  $2,4 \pm 1,5$  mg/L,  $1,2 \pm 0,7$  mg/L et à  $297 \pm 166$  mg•h/L, respectivement, chez les patients qui avaient reçu 50 mg d'éta nercept 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'éta nercept deux fois par semaine (N = 16). Les concentrations sériques chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant l'éta nercept à 50 mg 2 f.p.s. étaient environ deux fois plus élevées que celles des patients recevant l'éta nercept 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 particulières et états pathologiques**

#### **Enfants :**

Des enfants âgés de quatre à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont reçu 0,4 mg/kg d'éta nercept 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 d'éta nercept se trouve légèrement réduite chez les enfants âgés de quatre à huit ans. Les analyses pharmacocinétiques réalisées dans cette population ont permis de calculer que l'administration de 0,8 mg/kg d'éta nercept 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'éta nercept 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 deux à quatre ans, les concentrations sériques d'éta nercept 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'éta nercept 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'éta nercept chez l'adulte. On n'a pas évalué le comportement pharmacocinétique du méthotrexate pris de façon concomitante chez les enfants âgés de quatre à 17 ans atteints d'arthrite juvénile

idiopathique.

**Sexe :**

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

**Insuffisance hépatique :**

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

**Insuffisance rénale :**

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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### La seringue préremplie ERELZI à usage unique avec protège-aiguille et le stylo prérempli SensoReady® ERELZI à usage unique

Chaque seringue préremplie de ERELZI avec protège-aiguille (25 mg/0,5 mL et 50 mg/1,0 mL) et stylo prérempli SensoReady® ERELZI à usage unique (50 mg/1,0 mL) contient 50 mg/mL d'étanercept dans une seringue à dose unique avec une aiguille de calibre 29, de 1,25 cm (0,5 po) de longueur.

ERELZI doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Ne pas utiliser ERELZI au-delà de la date figurant sur la boîte, sur le corps de la seringue ou sur le stylo. **NE PAS AGITER.** Laisser le produit dans la boîte originale pour protéger de la lumière jusqu'au moment de s'en servir.

Pour plus de commodité, conserver les seringues individuelles ou les stylos SensoReady® à une température ambiante, entre 20°C et 25°C, pendant une période n'excédant pas 28 jours, afin de les protéger de la lumière et des sources de chaleur. Une fois conservé à température ambiante, la seringue ou le stylo ne doivent pas être remis au réfrigérateur. Si non utilisé dans les 28 jours suivant la conservation à température ambiante, la seringue ou le stylo SensoReady® doivent être jetés. Ne pas conserver ERELZI dans des conditions de froid ou de chaleur extrême. **NE PAS CONGELER.** Garder hors de portée des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### Renseignements destinés aux patients

ERELZI est présenté sous la forme de seringues préremplies avec protège-aiguille ou d'un stylo prérempli SensoReady® à usage unique (auto-injecteur).

Si un patient ou un aidant doit administrer ERELZI, il faut lui montrer comment procéder à l'injection pour assurer l'innocuité du traitement. La première injection doit se faire sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté. La capacité du patient ou de l'aidant à effectuer une injection sous-cutanée doit être évaluée. Les tampons imbibés d'alcool et des boules de coton ou de la gaze sont nécessaires pour les injections et devront être obtenus séparément. Un contenant résistant aux perforations pour l'élimination des seringues et des stylos préremplis doit être utilisé. Les patients et leurs aidants doivent être renseignés sur la marche à suivre pour se débarrasser des aiguilles, des seringues et des auto-injecteurs usagés, et être mis en garde contre les risques associés à une réutilisation de ces éléments.

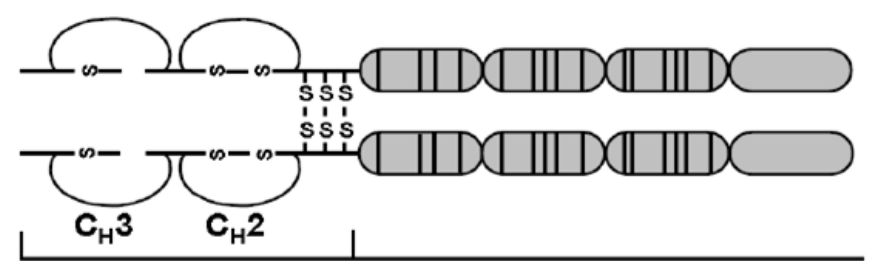
## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

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

Formule de structure :



Région Fc de l'IgG1 humaine

Domaine extracellulaire du récepteur p75 du récepteur du TNF

Propriétés physicochimiques :	La solution de ERELZI est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre, stérile et sans agent de conservation et son pH se situe à $6,3 \pm 0,2$ .
Norme pharmaceutique :	Norme du Fabricant

#### Caractéristiques du produit :

ERELZI (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 humaine (TNFR), couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine (voir illustration cidessus). 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 C<sub>H2</sub> et C<sub>H3</sub>, mais non le domaine C<sub>H1</sub> de l'IgG1.

### 14 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

#### 14.1 Essai Clinique Comparatif

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre ERELZI et le médicament biologique de référence :

**Tableau 4** : Sommaire de la modalité de l'essai et des données démographiques des sujets



N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (années; limites)	Sexe (%)
<b>GP15-104</b>	<p>Phase I : PK comparative, innocuité, immunogénicité</p> <p>Étude à répartition aléatoire, à double insu, à dose unique, croisée bidirectionnelle chez des <b>volontaires de sexe masculin en bonne santé.</b></p>	<p>ERELZI 50 mg ENBREL/EU 50 mg à dose unique s.c.</p> <p>Périodes de traitement de 21 jours, séparées par des périodes d'élimination de 35 jours</p>	54	<p>32,9 (20 – 48)</p> <p>ERELZI 35,2 (20 – 48)</p> <p>ENBREL/EU 30,6 (22 – 46)</p>	<p>Hommes N=54 (100 %)</p>

<b>GP15-302</b>	Phase III : Efficacité comparative, innocuité, immunogénicité  Essai comparative multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à doses répétées auprès de <b>patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.</b>	PT 1 (jusqu'à la semaine 12) : ERELZI 50 mg deux fois par semaine s.c. ENBREL/EU 50 mg deux fois par semaine s.c.	531	42,4 (18 – 78)	Hommes, N=329 (62 %)
				ERELZI 42,1 (18 – 78)	Femmes, N=202 (38 %)
		PT 2 (semaines 12 – 30) : ERELZI 50 mg une fois par semaine s.c.  ENBREL/EU 50 mg une fois par semaine s.c.; soit un traitement continu, soit des permutations répétées par intervalles de 6 semaines		ENBREL/EU 42,7 (19 – 75)	ERELZI Hommes, N=157 (59,5 %)
		PE (semaines 30 – 52) : ERELZI 50 mg une fois par semaine s.c.  ENBREL/EU 50 mg une fois par semaine s.c.			Femmes, N=107 (40,5 %)
					ENBREL/EU Hommes, N=172 (64,4 %)
					Femmes, N=95 (35,6 %)

ENBREL/EU = ENBREL® autorisé en Union européenne; PE = période d'extension; N = nombre total de sujets/patients; PK = pharmacocinétique; s.c. = sous-cutané; PT = période de traitement

L'étude GP15-104 était une étude à répartition aléatoire, à double insu, croisée bidirectionnelle pour comparer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité de ERELZI et de ENBREL/EU suivant une dose unique de 50 mg en injection s.c. chez des sujets de sexe masculin en bonne santé. L'étude a évalué 54 sujets de sexe masculin en bonne santé.

L'étude GP15-302 était une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu qui comparait l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de ERELZI et du médicament biologique de référence chez des patients atteints d'une forme chronique de psoriasis en plaques.

D'une durée totale de 52 semaines, l'étude s'est déroulée sur trois périodes :

- Période de traitement 1 (jusqu'à la semaine 12) : Au départ, 531 patients ont été répartis de façon aléatoire à raison de 1:1 en deux groupes pour recevoir de ERELZI (264 patients) ou ENBREL/EU (267 patients) à la dose de départ recommandée pour le psoriasis, à savoir 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.
- Période de traitement 2 (de la semaine 12 à la semaine 30) : Les patients ayant une réduction d'au moins 50 % de leur score PASI à la semaine 12 ont été de nouveau répartis de façon aléatoire pour maintenir leur traitement randomisé initialement ou alterner de façon prédéfinie entre ERELZI et ENBREL/EU par intervalles de 6 semaines. Pendant la période de traitement 2, les patients ont été traités à l'aide de ERELZI ou de ENBREL/EU à une dose de 50 mg une fois par semaine.
- Période d'extension (de la semaine 30 à la semaine 52) : Les patients ont reçu le traitement qu'ils avaient reçu en dernier pendant la période de traitement 2, à savoir i.e. ERELZI ou ENBREL/EU, à une dose de 50 mg une fois par semaine.

La population de patients admissibles était constituée de patients adultes de sexe masculin ou de sexe féminin, d'au moins 18 ans, ayant du psoriasis en plaques chronique actif mais cliniquement stable sur au moins 10 % de la surface du corps, avec un index minimal de surface et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) de 10, (indiquant un psoriasis modéré à grave). Les patients avaient auparavant reçu au moins une photothérapie ou thérapie systémique pour le psoriasis, ou ils étaient candidats à recevoir un tel traitement suivant l'opinion du chercheur. La répartition aléatoire au départ a été stratifiée par poids corporel (< 90 kg; ≥ 90 kg) et par traitement systémique précédent contre le psoriasis.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

### Pharmacocinétique

#### Étude PK (GP15-104)

Les critères de comparabilité ont été respectés pour les paramètres PK  $C_{max}$  et  $ASC_{0-tlast}$ , car l'estimation ponctuelle pour les ratios des moyennes géométriques de ERELZI et de ENBREL/EU pour  $C_{max}$  et les intervalles de confiance à 90 % pour  $ASC_{0-tlast}$  se situaient dans les marges d'acceptation de 0,80 à 1,25 (tableau 5).

**Tableau 5. Étude GP15-104 : Analyses des paramètres PK primaires (à partir des données mesurées)**

Paramètre (unité)	Moyennes géométriques des moindres carrés (MC)			Intervalle de confiance à 90 % du ratio
	ERELZI N=54	ENBREL/EU N=54	Ratio moyen (%)	
$ASC_{0-tlast}$ (h*ng/mL)	630363,18	642235,26	0,98	0,94 – 1,02
$ASC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	678786,96	705159,10	0,96	0,93 – 1,00
$C_{max}$ (ng/mL)	3416,22	3087,00	1,11	
$T_{max}$ (h)	58,34	59,87		
$T_{1/2}$ (h)	104,18	107,91		

Paramètre (unité)	Moyennes géométriques des moindres carrés (MC)			
	ERELZI N=54	ENBREL/EU N=54	Ratio moyen (%)	Intervalle de confiance à 90 % du ratio
ASC <sub>0-inf</sub> = Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, mesurée depuis le moment du dosage et extrapolée à l'infini				
ASC <sub>0-tlast</sub> = Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, mesurée depuis le moment du dosage jusqu'à la dernière concentration mesurable				
C <sub>max</sub> = concentration maximum				
T <sub>max</sub> = temps à C <sub>max</sub>				
T <sub>1/2</sub> = demi-vie				
ENBREL/EU = ENBREL <sup>®</sup> autorisé dans l'UE				
MC = moindres carrés				
N = nombre de sujets				

## Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

### Étude sur l'efficacité et l'innocuité (GP 15-302)

Le tableau 6 contient les résultats pour les paramètres d'évaluation principale et secondaire clés.

**Tableau 6. Étude GP15-302 : Réponses PASI 75, PASI 50 et IGA à la semaine 12, en fonction de l'ensemble d'analyse intégral (FAS)**

	N	n	Taux de réponse (%)	Différence des taux de réponse (%) (ERELZI – ENBREL <sup>®</sup> )	Intervalle de confiance exact à 95 % (%)
<b>Réponse PASI 75*</b>					
ERELZI	264	186	70,5	-1,1	[-9,63; 7,38]**
ENBREL <sup>®</sup>	267	191	71,5		
<b>Réponse PASI 50</b>					
ERELZI	264	254	96,2	3,0	[-5,50; 11,50]
ENBREL <sup>®</sup>	267	249	93,3		
<b>Réponse IGA (0,1)</b>					
ERELZI	264	149	56,4	3,6	[-4,91; 12,22]
ENBREL <sup>®</sup>	267	141	52,8		

N = Nombre total de patients dans chaque groupe de traitement; n = nombre de patients qui atteignent respectivement la réponse PASI 75, PASI 50 et IGA (0, 1).

PASI = indice de surface et de sévérité du psoriasis.

IGA = Investigator's Global Assessment (évaluation globale par le chercheur); les patients étaient considérés comme répondant à l'IGA s'ils atteignaient un score de 0 (« pas de lésions ») ou 1 (« presque pas de lésions ») sur l'échelle d'évaluation IGA.

\*Critère d'évaluation principal : équivalence de l'efficacité de ERELZI et de ENBREL<sup>®</sup> en fonction d'un taux de réponse PASI 75 à la semaine 12.

\*\*Une marge d'équivalence de 18 % a été utilisé.

## Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables associés au médicament biosimilaire étaient comparables aux effets associés au médicament biologique de référence; voir la section Effets

Indésirables dans la Partie I.

### 14.3 Immunogénicité

L'immunogénicité de ERELZI et de ENBREL a été évaluée pour les 531 patients atteints de psoriasis dans l'étude GP15-302. Jusqu'à la semaine 12, cinq (5) patients (1,9 %) ont eu des résultats positifs confirmés pour la liaison des ADA dans le groupe ENBREL, alors que tous les patients du groupe ERELZI ont eu des résultats négatifs pour la liaison des ADA. À la fin de l'étude à la semaine 52, un patient supplémentaire avait donné un résultat positif pour la liaison des ADA alors qu'il suivait le traitement à l'ERELZI. Tous les résultats positifs d'ADA avaient des titres faibles, étaient transitoires et étaient négatifs par rapport à la capacité de neutralisation.

### 14.4 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

#### Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

##### Données démographiques et modalité des essais

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

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

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Moreland et al. 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 sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois			
		Étanercept à 10 mg:	76	53	84
		Étanercept à 25 mg:	78	53	74
		Placebo:	80	51	76

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

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

L'étude I a porté sur 234 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et âgés de 18 ans et plus. Ces personnes avaient résisté à un traitement comprenant entre un et quatre 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 soit une vitesse de sédimentation (VS) égale ou supérieure à 28 mm/h et une protéine C réactive (CRP) de plus de 2,0 mg/dL, soit une raideur matinale durant 45 minutes et plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'éтанercept ou de placebo leur ont été

administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant six mois d'affilée. Le Tableau 8 présente les résultats obtenus par les patients ayant reçu 25 mg.

Lors de l'étude II, on a sélectionné 89 patients selon des critères d'admission similaires à ceux de l'étude I, sauf que les patients de l'étude II avaient en outre reçu du méthotrexate pendant au moins six mois, et ce, à dose fixe pendant au moins quatre semaines (de 12,5 à 25 mg/semaine), et qu'ils présentaient au moins six articulations sensibles ou douloureuses. Ces patients ont reçu une dose de 25 mg d'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 réuni 632 patients âgés d'au moins 18 ans et atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive récente (durée de la maladie : moins de trois ans), qui n'avaient jamais été traités par le méthotrexate et présentaient au moins 12 articulations sensibles, au moins 10 articulations enflées et soit une VS égale ou supérieure à 28 mm/h et une CRP de plus de 2,0 mg/dL, soit une raideur matinale durant 45 minutes ou plus. Des doses de 10 ou de 25 mg d'éтанercept leur ont été administrées par voie s.-c. deux fois par semaine pendant 12 mois d'affilée. On a mis fin au mode en double insu après que tous les patients eurent suivi au moins 12 mois de traitement (avec une durée médiane de 17,3 mois). Le Tableau 8 présente les résultats des patients ayant reçu des doses de 25 mg. Des comprimés de méthotrexate (à une dose passant progressivement de 7,5 mg/semaine à un maximum de 20 mg/semaine au cours des huit premières semaines de l'essai) ou de placebo ont été administrés à raison d'une fois par semaine, le jour de l'injection de placebo ou d'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 486 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 d'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 servi à évaluer 682 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (sept ans en moyenne) qui avaient mal répondu à au moins un antirhumatismal 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'essai. Les sujets étaient exclus de cette étude si le méthotrexate avait été interrompu en raison d'un manque d'efficacité ou d'un problème concernant l'innocuité.

Les patients ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir du méthotrexate seulement (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg), 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, Disease Activity Score), le score de Sharp et l'innocuité.

Une autre étude de prolongation de longue durée a permis de suivre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement antirhumatismal de fond (définie comme une réponse moins qu'optimale à au moins un antirhumatismal 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 par l'éтанercept chez 581 patients (âge

moyen : 50 ans; 80 % de femmes au départ). L'étanercept 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'étanercept et l'amélioration des capacités physiques ou la diminution de l'invalidité (évaluation à cinq ans) ainsi que la qualité de vie.

#### Résultats des études

Le pourcentage de patients traités par l'étanercept qui ont obtenu des scores de réponse ACR de 20, de 50 ou de 70 est resté constant dans les quatre essais. Les résultats des études I, II et III sont résumés au Tableau 9. Ceux de l'étude IV le sont au Tableau 10.

**Tableau 9. Réponses ACR obtenues dans les essais contrôlés par placebo ou produit actif (Pourcentage de patients)**

Réponse	Contrôlés par placebo				Contrôlés par produit actif	
	Étude I		Étude II		Étude III	
	Placebo N=80	étanercept <sup>a</sup> N= 78	MTX/Placebo N= 30	MTX/étanercept <sup>a</sup> N= 59	MTX N= 217	étanercept <sup>a</sup> N= 207
<b><u>ACR 20</u></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><u>ACR 50</u></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><u>ACR 70</u></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%



Réponse	Contrôlés par placebo				Contrôlés par produit actif	
	Étude I		Étude II		Étude III	
	Placebo N=80	étanercept <sup>a</sup> N= 78	MTX/Placebo N= 30	MTX/étanercept <sup>a</sup> N= 59	MTX N= 217	étanercept <sup>a</sup> N= 207

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

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

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ , étanercept p/r au placebo

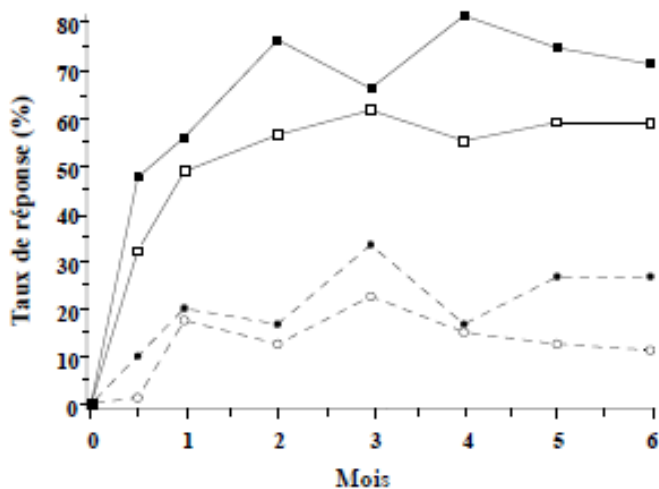
<sup>c</sup>  $p < 0,05$ , étanercept p/r au MTX

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

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

**Figure 1 : Évolution des réponses ACR 20**

--○--	Placebo, Étude I (placebo seul)	□	25 mg d'étanercept, Étude I (étanercept seul)
--●--	Placebo, Étude II (placebo + MTX)	■	25 mg d'étanercept, Étude II (étanercept + MTX)



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

/méthotrexate; N = 30 pour le méthotrexate seul) n'a porté que sur un petit nombre de patients et a été relativement court (six mois).

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

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

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

Paramètre (médiane)	Placebo N= 80		Étanercept <sup>a</sup> N= 78	
	Départ	3 mois	Départ	3 mois*
Nombre d'articulations sensibles <sup>b</sup>	34,0	29,5	31,2	10,0 <sup>f</sup>
Nombre d'articulations enflées <sup>c</sup>	24,0	22,0	23,5	12,6 <sup>f</sup>
Évaluation globale de l'état physique <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>
VS (mm/h)	31,0	32,0	28,0	15,5 <sup>f</sup>
CRP (mg/dL)	2,8	3,9	3,5	0,9 <sup>f</sup>

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

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

<sup>a</sup> 25 mg d'étanercept par voie sous-cutanée (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 de se lever, alimentation, marche, hygiène, capacité d'atteindre des objets, préhension et activités.

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

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

Après l'arrêt d'éтанercept, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. D'après les résultats d'études ouvertes, la reprise du traitement par 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'un deuxième essai de prolongation ouvert portant sur le traitement par l'éтанercept. Des 581 patients admis à l'essai, 365 ont continué à prendre l'éтанercept durant cinq ans. Parmi ces derniers, 73 %, 49 % et 24 % ont eu, respectivement, une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de cinq ans. Des 365 patients, 225 ont ensuite poursuivi le traitement par l'éтанercept jusqu'à 10 ans; de ces derniers, 71 %, 52 % et 27 % ont eu, respectivement, une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 au bout de 10 ans. De 57 à 83 % des patients qui recevaient initialement du méthotrexate ou des corticostéroïdes en concomitance ont été capables d'en réduire les doses ou de mettre fin à ces traitements concomitants tout en conservant leur réponse clinique.

Dans le cadre de l'étude IV, les patients ayant reçu dès le départ l'association d'éтанercept et de méthotrexate ont été significativement plus nombreux à obtenir des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70, ainsi qu'une plus forte amélioration de leur score DAS aussi bien à six mois qu'à 12 mois par rapport aux sujets appartenant aux groupes traités par un seul médicament (Tableau 11). Vingt-quatre pour cent des patients ayant reçu à la fois de l'éтанercept et du méthotrexate ont obtenu une réponse clinique marquée dans les 12 mois.

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

**Tableau 11. Résultats de l'étude IV sur l'efficacité clinique : Comparaison du MTX utilisé seul, d'éтанercept utilisé seul et de l'association d'éтанercept et de MTX chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis six mois à 20 ans (pourcentage de patients)**

Critère de jugement	MTX (N= 228)	Éтанercept (N= 223)	Éтанercept/MTX (N= 231)
<u>ACR N<sup>a</sup></u>			
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>
<u>ACR 20</u>			
Mois 12	75%	76%	85% <sup>c,d</sup>
<u>ACR 50</u>			
Mois 12	43%	48%	69% <sup>d,e</sup>
<u>ACR 70</u>			
Mois 12	19%	24%	43% <sup>d,e</sup>

<b>Réponse Clinique marquée<sup>g</sup></b>	6%	10%	24% <sup>f</sup>
<b>DAS<sup>a</sup></b>			
<u>Départ</u>	5,5	5,7	5,5
<u>Mois 12</u>	3,0	3,0	2,3 <sup>d,e</sup>

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> On entend par une réponse clinique marquée la persistance d'une réponse ACR 70 pendant six mois d'affilée.

### Réponse sur le plan de la capacité physique

Au cours des études I, II et III, 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 Health Survey. Au cours des études I et II, et par comparaison aux résultats constatés avec le placebo, les sujets traités par 25 mg d'éтанерcept deux fois par semaine ont présenté une plus forte amélioration de leur score HAQ de départ entre le premier mois et la fin du 6e mois en ce qui concerne l'indice de l'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 6e mois a atteint 0,6 (passage de 1,6 à 1,0) dans le groupe traité par 25 mg d'éтанерcept, 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 6e mois a été de 0,7 (passage de 1,5 à 0,7) chez les sujets ayant reçu 25 mg d'éтанерcept deux fois par semaine. Dans le cadre des études I et III, tous les sous-domaines du questionnaire HAQ se sont améliorés chez les patients traités par l'éтанерcept.

Dans le cadre de l'étude III, les sujets traités par 25 mg d'éтанерcept 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'éтанерcept 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'éтанерcept, 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'éтанерcept, ou avant ce jour, lors de l'étude sur l'instauration de l'éтанерcept). 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. Au bout de 9 ans, le score HAQ-DI moyen se situait à 0,7, une amélioration moyenne de 31 %.

Pendant l'étude IV, les scores HAQ moyens sont passés de 1,7, de 1,7 et de 1,8 qu'ils étaient au départ à 1,1, à 1,0 et à 0,8 au 12<sup>e</sup> mois dans les groupes traités par méthotrexate, par l'étanercept et par l'étanercept/méthotrexate, respectivement ( $p < 0,01$  lors de la comparaison des résultats de l'association par rapport à ceux du méthotrexate et de l'étanercept utilisés seuls). Vingt-neuf pour cent des patients traités par le méthotrexate seulement ont connu une amélioration de leur score HAQ d'une unité au moins, contre 40 et 51 % des patients des groupes traités par l'étanercept seulement et par l'étanercept/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, 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 six 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 six mois, et elle s'est maintenue à 12 mois.

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

		MTX	25 mg Étanercept	MTX-Étanercept (Intervalle de confiance	Valeur de $p$
12 Mois	Score total de Sharp	1,59	1	0,59 (-0,12; 1,30)	0,11
	Score d'érosion	1,03	0,47	0,56 (0,11; 1,00)	0,002
	Score JSN	0,56	0,52	0,04 (-0,39; 0,46)	0,529
6 Mois	Score total de Sharp	1,06	0,57	0,49 (0,06; 0,91)	0,001
	Score d'érosion	0,68	0,3	0,38 (0,09; 0,66)	0,001
	Score JSN	0,38	0,27	0,11 (-0,14; 0,35)	0,585

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

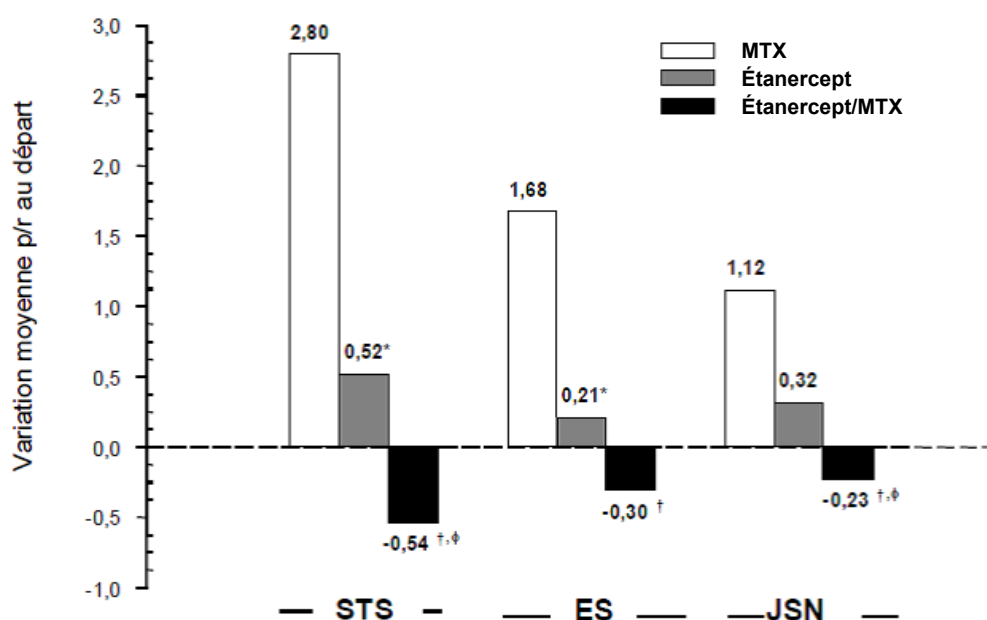
\*Intervalles de confiance de 95 % pour l'ampleur des variations des scores entre le MTX et l'étanercept

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 à la situation du groupe traité par le méthotrexate, la progression du STS et du score d'érosion a été freinée de façon beaucoup plus marquée dans le groupe traité par 25 mg d'étanercept, ce qui a été aussi le cas de la progression du score JSN. Ces écarts n'ont pas atteint le seuil de la signification statistique.

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

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

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



ES = score d'érosion osseuse; JSN = pincement de l'interligne articulaire; MTX = méthotrexate; STS = score total de Sharp  
 Comparaison par paires des valeurs de p :

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

† p < 0,05 en ce qui concerne la comparaison d'éтанercept/MTX au MTX

‡ p < 0,05 en ce qui concerne la comparaison d'éтанercept/MTX à éтанercept

### Résultats chez les patients âgés

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

### Administration hebdomadaire

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 50 mg d'éтанercept (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 cet essai, 53 patients

ont reçu un placebo, 214 ont reçu des injections de 50 mg d'éтанercept une fois par semaine, et 153, des injections de 25 mg d'éтанercept deux fois par semaine (à des intervalles de 72 à 96 heures). Les bilans d'innocuité et d'efficacité des deux traitements par l'éтанercept 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 par l'éтанercept et ne recevant pas de traitement par le méthotrexate. Les données sur l'immunogénicité sont comparables à celles provenant des autres études portant sur l'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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

#### Aspect démographique de l'étude et modalité de l'essai

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 quatre 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 médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, de la prednisone, ou les deux, à dose fixe (0,2 mg/kg/jour au moins ou 10 mg maximum). 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 aléatoirement en deux groupes, le premier restant sous l'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	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
---------------	-------------------------	---	----------------------	--------------------	-----------------------------

Étude I (Lovell et al. 2000)	Étude multicentrique, en deux parties, menée auprès d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	1 <sup>re</sup> partie : 0,4 mg/kg d'éтанercept (maximum de 25 mg par dose) administré par voie sous-cutanée  2 f.p.s. pendant 90 jours  2 <sup>e</sup> partie : 0,4 mg/kg d'éтанercept (maximum de 25 mg par dose) ou placebo administrés par voie sous-cutanée 2 f.p.s. pendant quatre mois ou jusqu'à une poussée de la maladie, si cette dernière survenait après moins de quatre mois.			
		Éтанercept	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 restant sous l'éтанercept (28 %) ont connu une poussée d'arthrite, contre 21 des 26 ayant reçu le placebo (81 %) ( $p = 0,0030$ ). Dès le début de la 2<sup>e</sup> partie, le délai moyen d'apparition d'une poussée a été de 116 jours au moins pour les patients sous l'éтанercept, 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 l'éтанercept. 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 l'éтанercept 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 par l'éтанercept jusqu'à quatre mois après avoir cessé de recevoir ce médicament y ont de nouveau répondu dans le cadre d'études ouvertes. Une réponse durable a été observée pendant plus de quatre ans chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pour évaluer les effets de la poursuite d'un traitement par l'éтанercept 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'éтанercept.

### Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

#### Aspect démographique de l'étude et modalités de l'essai

L'innocuité et l'efficacité de l'éтанercept 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 par le méthotrexate (à une dose fixe depuis au moins deux mois) ont pu le poursuivre à une dose fixe de 25 mg ou moins par semaine. Les doses de 25 mg d'éтанercept 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'éтанercept à 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	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Mease <i>et al.</i> 2004)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'éтанercept ou placebo administrés par voie			
		s.-c. 2 f.p.s. pendant au plus 12 mois			
		Éтанercept	101	47	55
		Placebo	104	48	43
Prolongation sans insu de l'étude I (Mease <i>et al.</i> 2006)	Étude de Prolongation multicentrique réalisée sans insu auprès d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique	25 mg d'éтанercept administré par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant la période de prolongation de 48 semaines	169	47,0	49

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

Dans la période de l'étude réalisée à double insu, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement était d'environ 20 % (31 % parmi les patients ayant reçu le placebo et 8 % parmi les patients traités par l'éтанercept). La proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables était d'environ 1 % tant dans le groupe sous éтанercept 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 éтанercept 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**

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

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , étanercept contre placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , étanercept contre 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'éтанercept, 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'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept 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'éтанercept, 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'éтанercept 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'éтанercept. 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.

**Tableau 16. Variation moyenne des résultats radiographiques obtenue au cours de périodes de 6 et de 12 mois chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique**

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

JSN : pincement de l'interligne articulaire

L'étanercept 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 6e mois. L'inhibition de la progression de la maladie sur le plan radiographique s'est maintenue chez les patients ayant poursuivi leur traitement par l'étanercept pendant une deuxième année. Dans le groupe ayant poursuivi le traitement par l'étanercept, 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'étanercept.

#### 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'étanercept 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 par l'étanercept ont présenté une amélioration significativement plus importante du score SF-36 traduisant leur capacité physique, comparativement aux patients traités par le placebo. Ils n'ont en outre présenté aucune 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**

##### Aspect démographique de l'étude et modalité de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'étanercept 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 six mois. Les patients qui ont participé à cette étude à double insu étaient admissibles à une étude de suivi ouverte au cours de laquelle tous les patients recevaient 25 mg par voie sous-cutanée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 42 mois.

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

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Davis et al. 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 sous-cutanée 2 f.p.s. pendant 6 mois			
		ÉTANERCEPT	138	42	76
		PLACEBO	139	42	76

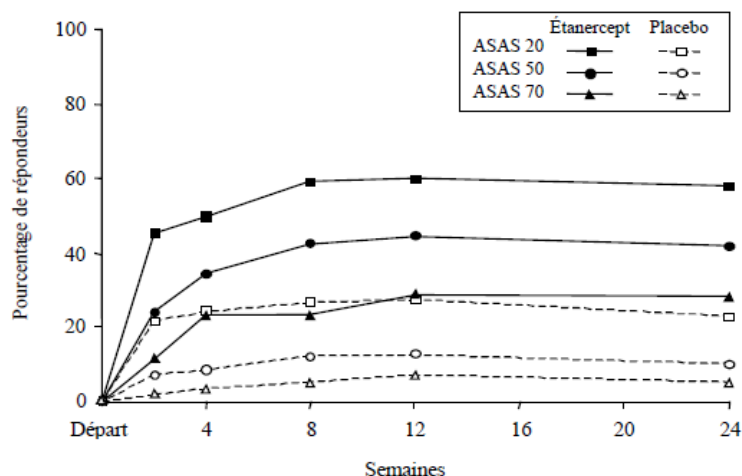
s.-c. = sous-cutané; f.p.s. = fois par semaine

### Résultats de l'étude

Le principal indice d'efficacité choisi a été la constatation d'un progrès de 20 % selon les critères d'amélioration de la spondylarthrite ankylosante (ASAS, Ankylosing Spondylitis Assessment Score). Par rapport au placebo, le traitement par l'ÉTANERCEPT 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 18).

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

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



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

	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						
CRP (mg/dL) <sup>f</sup>	2,0	1,9	0,5	1,9	0,6	0,3
ESR (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'éтанercept et le placebo au 6<sup>e</sup> mois. Les valeurs de  $p$  pour les critères de jugement 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 (VAS) 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 VAS où 0 = « pas de douleur » et 100 = « douleur la plus vive ».

<sup>d</sup> Indice fonctionnel de Bath pour la spondylarthrite ankylosante (BASFI), 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, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

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

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

Parmi les patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante, qui ont été traités par l'éтанercept, les réponses cliniques sont apparues dès la fin de la deuxième semaine, ont culminé au cours des deux premiers mois de l'étude et se sont ensuite maintenues pendant les six mois de traitement. Les réponses se sont révélées similaires chez les patients qui ne prenaient pas d'autres traitements au début de l'étude. Les résultats de cette étude ont été semblables à ceux qui avaient été enregistrés

antérieurement au cours d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et mené dans un seul centre sur 40 sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, ainsi que lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 84 patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Les réponses ASAS 20/50/70, BASDAI et BASFI se sont maintenues ou améliorées chez les patients traités par 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 par 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 de l'étude et modalités de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'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 anti-psoriasiques 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 ayant participé aux essais cliniques**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
Étude I (Leonardi <i>et al.</i> 2003)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	25 mg d'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 <i>et al.</i> 2005)	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et	Éтанercept à 25 mg, à 50 mg ou placebo administrés par voie s.-c. 2 f.p.s. pendant 3 mois			

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (années)	Sexe (% de sujets féminins)
	contrôlée par placebo	Étanercept à 25 mg 2 f.p.s.: Étanercept à 50 mg 2 f.p.s.: Placebo:	196 194 193	45 45 45	35 33 36
Étude III (Tyring <i>et al.</i> 2007)	Étude multicentrique, à double insu, à repartition 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.: Placebo:	311 307	46 46	35 30

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

L'étude I a servi à évaluer 652 sujets qui ont été traités au moyen d'injections sous-cutanées de 25 mg d'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 par 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 de 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 par 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 aléatoirement 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 d'étanercept a été diminuée à 50 mg 1 f.p.s. À la 120<sup>e</sup> ou à la 132<sup>e</sup> semaine, les patients admissibles chez lesquels l'efficacité clinique définie dans le protocole ne se maintenait pas, à une

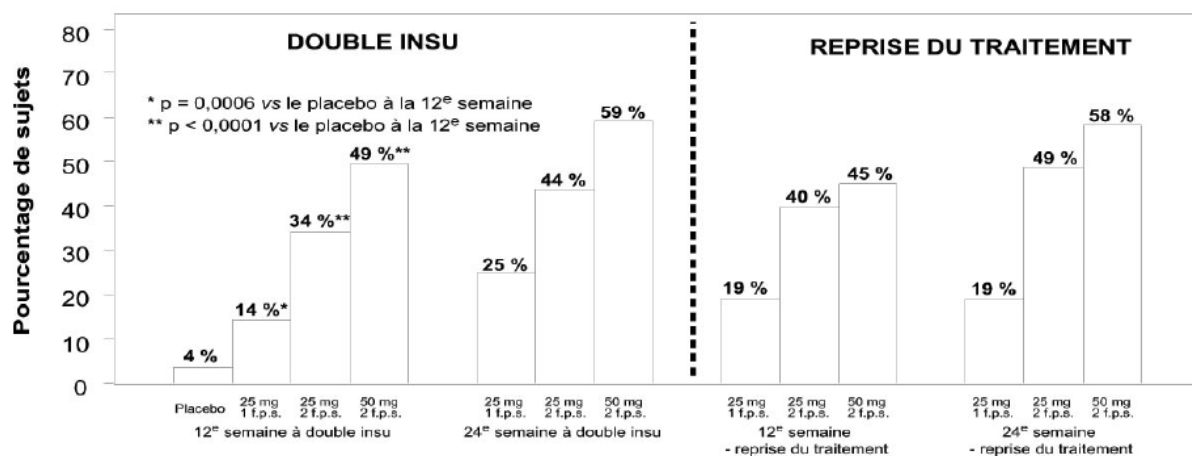


posologie de 50 mg 1 f.p.s., pouvaient choisir d'augmenter la posologie d'étanercept à 50 mg 2 f.p.s. pour le reste de l'étude (jusqu'à la 144<sup>e</sup> semaine).

### Réponse clinique

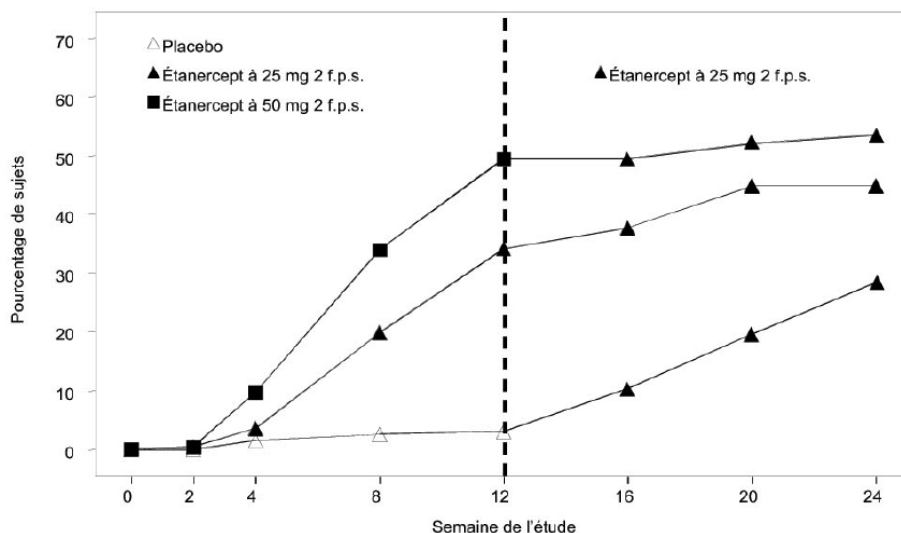
Le pourcentage de sujets qui ont obtenu une amélioration d'au moins 50, 75 ou 90 % de leur indice PASI (PASI 50, PASI 75 et PASI 90, respectivement) ont réagi de façon proportionnelle à la dose selon qu'ils recevaient la dose de 25 mg administrée une fois par semaine, celle de 25 mg administrée deux 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**



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**



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.

**Table 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.	50 mg 2 f.p.s.	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.
	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 ≤ 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 par 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 par 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 par 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 par des doses de 50 mg 2 f.p.s., 12 % et 20 % des sujets traités par des doses de 25 mg 2 f.p.s. contre 2 % et 1 % des sujets ayant reçu le placebo. À la 12<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 par l'étanercept à 50 mg 2 f.p.s., contre 3 % 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 délai médian écoulé avant la rechute était de trois mois. Les sujets qui ont repris le traitement par 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 4).

Dans le cadre de l'étude II, 190 sujets que le hasard avait d'abord assignés au groupe traité à l'aide de doses de 50 mg 2 f.p.s. ont vu leur dose d'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 de l'étude et modalités de l'essai

L'innocuité et l'efficacité d'étanercept 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 par un traitement topique. Étaient exclus de cette étude les sujets atteints de psoriasis en gouttes, d'érythrodermie psoriasique ou de psoriasis pustuleux, ainsi que les sujets ayant présenté une infection grave dans les quatre semaines précédant la période de sélection. L'étude comportait trois périodes de traitement : une première période de 12 semaines, menée à double insu et contrôlée par placebo; une deuxième de 24 semaines en mode ouvert; enfin, une troisième période de 12 semaines, à répartition aléatoire et menée à double insu, d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement. Au moment de la répartition aléatoire de la première période de traitement, les sujets ont été stratifiés en deux groupes selon leur âge (de 4 à 11 ans et de 12 à 17 ans).

**Tableau 21. Résumé des données démographiques des enfants atteints de psoriasis en plaques qui ont participé à un essai clinique**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients évalués (n)	Âge moyen (groupe)	Sexe % de femmes (n)
Étude 1 (Paller <i>et al.</i> )	1 <sup>re</sup> partie: multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Étanercept à 0,8 mg/kg (maximum de 50 mg par dose) ou placebo par voie s.-c. 1 f.p.s. durant 12 semaines			
		Étanercept: Placebo:	106 105	12,8 (4-17) 12,6 (4-17)	48% (51) 50% (52)
	2 <sup>e</sup> partie : multicentrique, ouverte	Étanercept 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 du traitement	Période de 12 semaines d'abord sans médicament, puis avec reprise du traitement; Étanercept 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'étanercept 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 de l'étanercept 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 (%)	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

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  contre placebo

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

Le seuil de signification global pour les paramètres d'évaluation principal et secondaires à la 12<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 par 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, 5 et de 15 mg/kg de TNFR:Fc à des singes pendant 28 jours. Le seul changement potentiellement lié au traitement a consisté en une augmentation du poids des glandes surrénales de guenons ayant reçu des doses de 5 et de 15 mg/kg (augmentation de poids de 34 et de 54 %, respectivement, par rapport aux témoins). Cette observation n'a pas été considérée comme importante sur le plan toxicologique, car le poids des glandes restait dans l'intervalle témoin historique enregistré chez les femelles non traitées dans l'établissement qui les hébergeait. De plus, on ne constatait aucune modification anatomopathologique des surrénales (aussi bien macroscopique que microscopique), ni aucune modification pathologique clinique révélatrice d'un quelconque effet sur la fonction surrénalienne. Par ailleurs, aucun mâle n'a présenté de variation du poids des surrénales, quelle que soit la dose administrée. Le poids des glandes surrénales des femelles traitées par une dose de 1 mg/kg était comparable à celui constaté dans le groupe témoin, ayant reçu l'excipient exclusivement. La C<sub>max</sub> 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. Ces diminutions ont été attribuées à la formation d'anticorps anti-TNFR:Fc polyclonaux qui perturbent le test ELISA quantitatif utilisé pour mesurer les concentrations en TNFR:Fc et accélèrent l'élimination du produit par les anticorps. Il est possible qu'à la dose la plus élevée de 15 mg/kg, la production d'anticorps ait été saturée ou inhibée par des concentrations de TNFR:Fc plus élevées.

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

Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les singes après deux semaines d'injections sous-cutanées bihebdomadaires de doses de 15 mg/kg provenant de deux lots de TNFR:Fc produits par deux

usines différentes ne fonctionnant pas selon les mêmes échelles de production. En particulier, on n'a détecté aucune différence toxicocinétique, ni aucune présence d'anticorps neutralisants chez des singes avec l'un ou l'autre lot.

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

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

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

Les seuls effets liés au traitement apparus chez des singes traités pendant 28 jours à des doses de TNFR:Fc de 0,15 et de 0,70 mg/kg/jour par inhalation quotidienne étaient propres à cette voie d'administration, à savoir une augmentation du poids des poumons, une infiltration cellulaire périvasculaire microscopique et une histiocytose intra-alvéolaire aux deux doses. Par rapport au groupe témoin, de faibles augmentations du nombre de cellules granulocytaires et du rapport myéloïdes/érythroïdes (M : E) ont été observées dans la moelle osseuse d'une guenon dans chaque groupe ayant reçu le TNFR:Fc.

### **Toxicité particulière**

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez des souris, des rats, des lapins et des macaques de Buffon après l'administration de doses multiples de TNFR:Fc par voie intraveineuse, sous-cutanée ou oronasale. En général, l'incidence des anticorps anti-TNFR:Fc et des anticorps neutralisants a augmenté avec le temps. Des anticorps anti-TNFR:Fc ont été détectés chez des singes après 15 jours d'administration sous-cutanée bihebdomadaire, puis de façon presque générale dans 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 de TNFR:Fc par kg 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 presque tous les rats, souris ou 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 et de 50 mg/kg. L'incidence de ce phénomène a été plus faible, et son délai d'apparition plus long chez les singes que dans les autres espèces.

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



L'incidence d'apparition des anticorps anti-TNFR:Fc et neutralisants est apparue plus faible avec les doses élevées de TNFR:Fc. Une hypothèse formulée pour expliquer ce phénomène veut que les anticorps ELISA ne puissent 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'ASCO-24 observées chez les rates ou les lapines ont été triplées afin de comparer les effets de l'administration quotidienne à ces animaux à ceux d'une administration tous les trois jours à l'être humain lorsqu'il s'est agi de déterminer les ratios d'exposition (ASC des rates ou des lapines/ASC chez l'être humain).

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

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

### **Pouvoir mutagène**

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

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

### **16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique**

#### **Études *in vitro***

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. En conséquence, on a comparé ERELZI à ENBREL<sup>®</sup> dans un certain nombre d'épreuves de laboratoire *in vitro* tenant compte de ce mécanisme d'action (tableau 22) :

**Tableau 22 : Aperçu des études comparant l'activité *in vitro* entre ERELZI et ENBREL®**

	Test	Résultats pour comparaison ERELZI par rapport à ENBREL® <sup>1) 2)</sup>
<b>Épreuves de liaison</b>	Épreuve de liaison à TNF- $\alpha$	Puissance comparable (89 – 101 % par rapport à 85 – 99 %)
<b>Bioessais <i>in vitro</i></b>	Épreuve de neutralisation de TNF- $\alpha$ (par le gène rapporteur)	Puissance comparable (92 – 103 % par rapport à 76 – 118 %)
	Épreuve de neutralisation de TNF- $\beta$ (par le gène rapporteur)	Puissance comparable (90 – 103 % par rapport à 78 – 123 %)
	Épreuve de neutralisation de TNF- $\alpha$ (inhibition de l'apoptose induite par TNF)	Puissance comparable (92 – 120 % par rapport à 98 – 128 %)

TNF- $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale alpha; TNF- $\beta$  : facteur de nécrose tumorale bêta.

<sup>1)</sup> Les épreuves portaient sur ENBREL® provenant des États-Unis et de l'Union européenne (UE).

<sup>2)</sup> La puissance a été déterminée par rapport à une référence interne.

Plusieurs épreuves *in vitro* qui évaluaient l'intégrité du domaine Fc (liaison aux récepteurs Fc $\gamma$ , FcRn et C1q; ADCC (la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps) et CDC à l'aide de lignées cellulaires créées par génie génétique) ont été menés. La fourchette d'activité CDC de ERELZI était légèrement supérieure à celle de ENBREL® provenant des États-Unis et de l'UE. En ce qui concerne ADCC, on a observé une activité plus faible pour ERELZI, en corrélation avec les différences des quantités relatives de N glycanes fucosylés, ainsi qu'il a été observé dans la caractérisation analytique de ERELZI. Néanmoins, ces différences ne sont pas considérées importantes, car les activités CDC et ADCC ne sont pas jugées pertinentes dans le mode d'action clinique de l'éta nercept.

Dans l'ensemble, les 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 ERELZI et de ENBREL®.

### Études *in vivo*

L'efficacité comparative de ERELZI et de ENBREL® provenant de l'UE a été démontrée dans des souris transgéniques Tg197 qui surexpriment de façon ectopique le TNF $\alpha$  humain et chez lesquelles apparaît une polyarthrite inflammatoire chronique. Les souris Tg197, exposées à 10 mg/kg de ERELZI ou de ENBREL® provenant de l'UE, par injection intrapéritonéale unique ou à raison de deux fois par semaine pour une période allant jusqu'à 4 semaines, ont manifesté une inhibition significative de la pathologie arthritique dans le milieu de vie et de l'histopathologie sous-jacente.

#### 16.1.2 Toxicologie comparative

ERELZI est un biosimilaire par rapport auquel les propriétés de toxicologie animale de l'éta nercept ont déjà été caractérisées avec le médicament biologique de référence (voir Partie II, 18 Toxicologie non clinique – Médicament biologique de référence). Des macaques de Buffon, exposés à 15 mg/kg de ERELZI ou de ENBREL® provenant de l'UE par injections sous-cutanées uniques ou répétées (une fois tous les 3 jours) pour une période allant jusqu'à 4 semaines, ont affiché des profils toxicologiques comparables. On n'a cerné aucune toxicité inattendue pour ERELZI.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. <sup>Pr</sup>ENBREL®, Solution en seringues préremplies & Poudre lyophilisée pour reconstitution,



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT- SERINGUES PRÉREMPLIES

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

**PrERELZI®** (se prononce <é-rel-zi>)

(**étanercept**)

#### Seringues préremplies avec protège-aiguille

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

**ERELZI** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence ENBREL®. 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 (TB) ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par l'étanercept 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 facilement des infections ou si vous croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par l'étanercept, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris l'étanercept, à un âge inférieur à 18 ans.

#### Pour quoi ERELZI est-il utilisé?

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

## **Comment ERELZI agit-il?**

ERELZI 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 idiopathique juvénile, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure aux articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses « lésions cutanées psoriasiques », qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ERELZI 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, ERELZI 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 monter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ERELZI 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 ERELZI?

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

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par 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 par l'éta nercept ont interrompu leur traitement par l'éta nercept en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par l'éta nercept ont interrompu leur traitement par l'éta nercept en raison d'une absence d'amélioration.

### **Quels sont les ingrédients dans ERELZI?**

Ingrédient médicamenteux : éta nercept

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, citrate de sodium, chlorure de sodium, sucrose, et le chlorhydrate de L-lysine.

### **ERELZI est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Les seringues préremplies ERELZI à usage unique avec protège-aiguille sont présentées en doses de 25 mg (0,5 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL) et de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL). Les stylos préremplis SensoReady® ERELZI à usage unique sont présentés en doses de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL).

**Ne prenez pas ERELZI si :**

- vous avez déjà fait une réaction allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients.
- une infection s'est propagée dans tout votre organisme (état septique).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ERELZI, 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 indésirables graves liés à l'éтанercept.
- 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 en urinant 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 pourraient 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 de commencer le traitement par l'éтанercept.
- 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 d'éтанercept. 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 ou si vous présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Si vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Si vous devez 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 par l'éтанercept. Les patients recevant l'éтанercept ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Si vous avez pris un médicament appelé Kineret® (anakinra) ou Orenicia® (abatacept) ou de la cyclophosphamide (voir plus loin **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ERELZI**).
- Si vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez-en une liste et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois qu'on vous prescrira un nouveau médicament.

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

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

#### **Autres mises en garde à connaître :**

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ERELZI. 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 l'éta nercept 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 et/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. Ceci peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible qu'il 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 l'éta nercept.
- **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut être de ne pas vous traiter par l'éta nercept ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** L'éta nercept a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par l'éta nercept, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, y compris la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, y compris l'éta nercept, sont exposés à un plus grand risque de lymphome ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par l'éta nercept peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.
- **Troubles associés au foie (hépatite auto-immune).** Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris l'éta nercept, 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 par l'étanercept, ou même après l'arrêt du traitement.

- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par l'étanercept, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou des bosses pouvant être remplies de pus. Votre médecin pourrait décider d'interrompre le traitement par ERELZI.
- **Infections graves.** L'étanercept peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'étanercept peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par l'étanercept, 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.

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

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

- 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 trois à cinq 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.

#### Puis-je prendre ERELZI si je suis enceinte ou si j'allaite?

L'étanercept n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les mères qui allaitent. Par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les femmes enceintes et chez les nourrissons allaités.

Si vous êtes enceinte, si vous tombez enceinte ou si vous prévoyez tomber enceinte pendant votre traitement par l'étanercept, informez-en votre médecin. Si vous avez pris de l'étanercept pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

L'étanercept peut se retrouver dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous allez prendre l'étanercept ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

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

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



Si vous êtes atteint de diabète et si 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 l'éтанercept.

#### Renseignements généraux sur ERELZI

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de Renseignements pour le patient sur le médicament. **Ne prenez PAS ERELZI** 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 ERELZI**.

Puis-je utiliser ERELZI 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, ERELZI 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 l'éтанercept avec Kineret® (anakinra), car cette association peut vous rendre plus vulnérable aux infections graves.

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

La prise d'éтанercept avec de la cyclophosphamide (utilisée 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 ERELZI en association avec la cyclophosphamide.

#### **Comment prendre ERELZI :**

ERELZI doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ERELZI, 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 ERELZI recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'une seringue préremplie à usage unique de 50 mg ou en deux injections à l'aide de la seringue préremplie à usage unique de 25 mg. Votre médecin vous dira si ces deux injections administrées à l'aide de la seringue préremplie à usage unique de 25 mg doivent être faites le même jour, une fois, ou deux fois par semaine, à trois ou quatre jours d'écart.

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

La dose de ERELZI qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose et vous prescrira un dosage approprié d'éтанercept. ERELZI est disponible pour le traitement des enfants et des adolescents pesant 63 kg (138 livres) ou plus.

ERELZI 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 ERELZI avant d'avoir appris comment le faire. Un membre de votre entourage peut également vous aider pour administrer vos injections.

Veillez à prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

### Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie de ERELZI

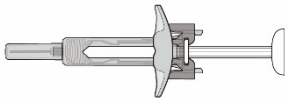
Veillez lire **ENTIÈREMENT** ces instructions avant de procéder à l'injection. N'essayez surtout pas de faire l'injection vous-même avant d'avoir été formé(e) à le faire par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. La boîte contient une ou plusieurs seringues préremplies de ERELZI, conditionnées individuellement sous plaquettes en plastique.

#### Dispositif **ACTIVÉ** – **NE PAS UTILISER**



Dans cette configuration, le protège-aiguille est **ACTIVÉ** – **NE PAS UTILISER** la seringue préremplie

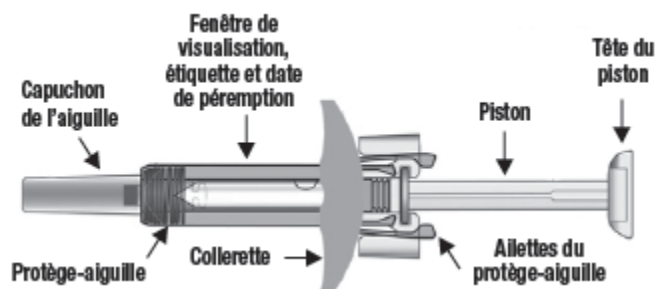
#### Dispositif **PRÊT À L'EMPLOI**



Dans cette configuration, le protège-aiguille n'est **PAS ACTIVÉ** et la seringue préremplie est prête à l'emploi

### L'EMPLOI

Votre seringue préremplie de ERELZI avec une aiguille munie d'un protège-aiguille de sécurité et collerette complémentaire



Une fois que le médicament a été injecté, le protège-aiguille est activé pour recouvrir l'aiguille. Ceci est conçu pour protéger des blessures par piqûres d'aiguille accidentelles: les professionnels de santé, les patients s'injectant eux-mêmes des médicaments prescrits par un médecin et les personnes aidant les patients à faire leur injection.

## Autre matériel requis pour réaliser votre injection :

- Compresse imbibée d'alcool
- Coton ou compresse
- Collecteur pour objets tranchants



## Informations de sécurité importantes :

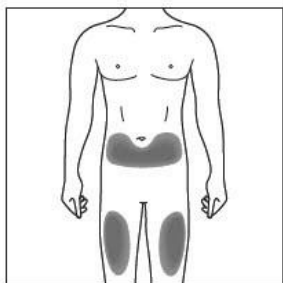
### Attention : conservez la seringue hors de portée et de la vue des enfants.

1. N'ouvrez pas l'emballage extérieur avant d'être prêt(e) à utiliser ce médicament.
2. N'utilisez pas ce médicament si le dispositif d'inviolabilité de la plaquette est endommagé, car son utilisation pourrait présenter des risques.
3. N'agitez pas la seringue.
4. Ne laissez jamais la seringue dans un endroit où d'autres personnes pourraient y toucher.
5. La seringue préremplie est munie d'un protège-aiguille qui s'activera en recouvrant l'aiguille une fois l'injection terminée. Le protège-aiguille aidera les personnes manipulant la seringue préremplie à éviter de se blesser en se piquant avec l'aiguille. Veillez à ne pas toucher les ailettes du protège-aiguille avant l'utilisation. En les touchant, vous pourriez activer le protège-aiguille prématurément.
6. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
7. La seringue ne peut pas être réutilisée. Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants immédiatement après l'injection.

### Conservation de la seringue préremplie ERELZI

1. Conservez ce médicament dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Conservez au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. NE PAS CONGELER.
2. N'oubliez pas de sortir la plaquette du réfrigérateur et de l'amener à la température ambiante avant de la préparer pour l'injection (15 à 30 minutes).
3. N'utilisez pas la seringue après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur ou l'étiquette de la seringue après « EXP ». Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

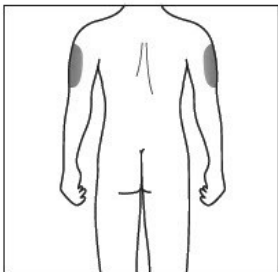
### Sites d'injection



Le site d'injection est l'endroit sur votre corps où vous allez utiliser la seringue préremplie.

- Le site recommandé est le devant de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, rouge et dure, si elle présente une desquamation (peaux mortes). Évitez les endroits présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous souffrez de psoriasis, vous devriez éviter de vous injecter le médicament directement dans une plaque

surélevée, épaisse, rouge et squameuse « lésions cutanées psoriasiques ».

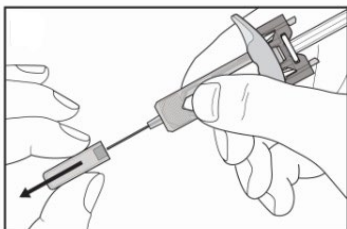


Si l'injection est administrée par un personnel soignant, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.

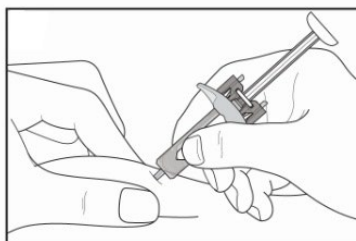
### Préparation de la seringue préremplie ERELZI

1. Sortez la plaquette du réfrigérateur et laissez-la **fermée** pendant environ 15 à 30 minutes afin de l'amener à la température ambiante.
2. Lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser la seringue, ouvrez la plaquette et lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.
3. Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
4. Sortez la seringue de la plaquette.
5. Inspectez la seringue. Le liquide doit être limpide ou légèrement opalescent, incolore ou légèrement jaunâtre; il peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque translucides. Cet aspect est normal pour ERELZI. **NE PAS UTILISER** si le liquide présente un aspect trouble, une coloration anormale ou contient des gros morceaux, des flocons ou des particules colorées. **NE PAS UTILISER** si la seringue est cassée ou si le protège-aiguille de sécurité est activé. Dans tous ces cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

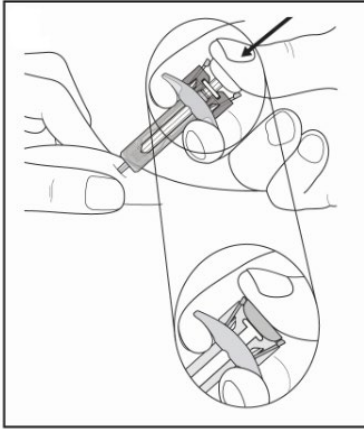
### Comment utiliser la seringue préremplie ERELZI



Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon de l'aiguille. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.

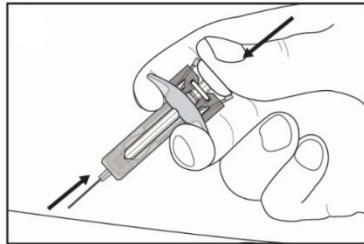


Pincez légèrement la peau au site d'injection et insérez l'aiguille comme indiqué. Enfoncez complètement l'aiguille afin de vous assurer de pouvoir administrer la totalité du médicament.

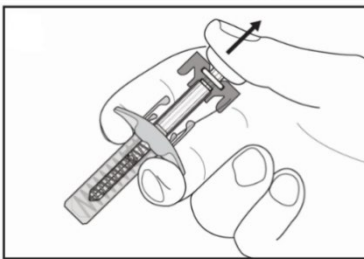


Tenez la collerette de la seringue entre vos doigts comme indiqué. Poussez **lentement** sur le piston **aussi loin que possible** jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes du protège-aiguille.

En gardant le piston enfoncé, maintenez la seringue en place pendant cinq secondes.



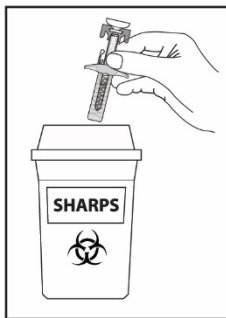
**Toujours en maintenant le piston enfoncé**, retirez délicatement l'aiguille du site d'injection en tirant bien droit.



Relâchez lentement le piston et laissez le protège-aiguille de sécurité recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec du coton ou une compresse pendant 10 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si c'est nécessaire.

### Instructions pour éliminer les déchets



Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants (récipient qui se referme et résistant aux perforations). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour celles des autres, les aiguilles et les seringues usagées **ne doivent jamais** être réutilisées.

### Surdosage :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ERELZI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre

antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre ERELZI, 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.

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

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Réactions aux points d'injection		✓	
<b>COURANT</b>			
Infections des voies respiratoires supérieures (sinusites)		✓	
Maux de tête	✓		
<b>RARE</b>			
Infections graves		✓	✓
Tuberculose		✓	
Troubles nerveux		✓	

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

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### Entreposage :

ERELZI doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER ERELZI.** Ne pas utiliser ERELZI au-delà de la date figurant sur la boîte, la plaquette ou sur l'étiquette de la seringue. **NE PAS AGITER.** Conserver ERELZI dans la boîte originale pour le protéger de la lumière ou de tout dommage physique.

Pour plus de commodité, conserver les seringues individuelles à une température ambiante, entre 20°C et 25°C, pendant une période n'excédant pas 28 jours, afin de les protéger de la lumière et des sources de chaleur. Une fois que la seringue a été conservée à la température ambiante, elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Toute seringue non utilisée dans les 28 jours suivant la conservation à la température ambiante, doit être jetée. Ne pas conserver ERELZI dans des conditions de froid ou de chaleur extrême. **NE PAS CONGELER.**

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

### Pour en savoir davantage au sujet d' ERELZI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 18 janvier 2023

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT- STYLO PRÉREMPLI

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

**PrERELZI®** (se prononce <é-rel-zi>)

(**étanercept**)

**Stylo prérempli à usage unique SensoReady®**

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

**ERELZI** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence ENBREL®. 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 (TB) ou des infections d'origine bactérienne, virale ou fongique, se propageant dans tout l'organisme ont été signalés chez des patients traités par l'étanercept 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 facilement des infections ou si vous croyez être atteint d'une infection pendant votre traitement par l'étanercept, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- **Cancers.** On a observé des cas, parfois d'issue fatale, de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents qui avaient amorcé un traitement par un antagoniste du TNF, y compris l'étanercept, à un âge inférieur à 18 ans.

#### Pour quoi ERELZI est-il utilisé?

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



## Comment ERELZI agit-il?

ERELZI 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 idiopathique juvénile, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, ou encore de spondylarthrite ankylosante, contient une quantité excessive de TNF-alpha qui est susceptible de provoquer une inflammation entraînant de la douleur et de l'enflure aux articulations, ainsi que des plaques cutanées surélevées, épaisses, rouges et squameuses « lésions cutanées psoriasiques », qui peuvent apparaître n'importe où sur le corps. ERELZI 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, ERELZI 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 monter les escaliers), et aider à prévenir la détérioration des os et des articulations. Chez les patients présentant des lésions cutanées psoriasiques, ERELZI 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 ERELZI?

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

Lors des études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique, une atténuation des symptômes articulaires a été constatée dans le premier mois de traitement par 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 par l'éta nercept ont interrompu leur traitement par l'éta nercept en raison des effets secondaires et jusqu'à 5 % des patients traités par l'éta nercept ont interrompu leur traitement par l'éta nercept en raison d'une absence d'amélioration.

### **Quels sont les ingrédients dans ERELZI?**

Ingrédient médicamenteux : éta nercept.

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, citrate de sodium, chlorure de sodium, sucrose, et le chlorhydrate de L-lysine.

### **ERELZI est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

**Les seringues préremplies ERELZI à usage unique avec protège-aiguille** sont présentées en doses de 25 mg (0,5 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL) et de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL). **Les stylos préremplis SensoReady® ERELZI à usage unique** sont présentés en doses de 50 mg (1,0 mL d'une solution d'éta nercept dosée à 50 mg/mL).

**Ne prenez pas ERELZI si :**

- vous avez déjà fait une réaction allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients.
- une infection s'est propagée dans tout votre organisme (état septique).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ERELZI, 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 indésirables graves liés à l'éta nercept.
- 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 en urinant 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 pourraient 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 de commencer le traitement par l'éta nercept.
- 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 d'éta nercept. 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 ou si vous présentez une maladie comme la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré ou des symptômes évocateurs de ce syndrome qui cause une inflammation du système nerveux, soit dans le cerveau et la colonne vertébrale ou les nerfs qui se rendent dans les mains et les pieds.
- Si vous avez fait l'objet d'un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque congestive ou suivez un traitement pour cette affection.
- Si vous devez 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 par l'éta nercept. Les patients recevant l'éta nercept ne doivent pas se faire administrer de vaccins vivants.
- Si vous avez pris un médicament appelé Kineret® (anakinra) ou Orenzia® (abatacept) ou de la cyclophosphamide (voir plus loin **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ERELZI**).
- Si vous avez été en contact avec une personne atteinte du virus zona-varicelle (varicelle, zona).

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez-en une liste et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois qu'on vous prescrira un nouveau médicament.

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

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

#### **Autres mises en garde à connaître :**

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires. Ceux-ci peuvent être graves lorsque les médicaments affaiblissent le système immunitaire, comme le fait ERELZI. 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 de l'étaNERCEPT 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 et/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. Ceci peut entraîner la mort. Si vous contractez une fièvre qui ne disparaît pas ou si vous saignez ou présentez très facilement des ecchymoses, ou encore si vous avez le teint très pâle ou une faiblesse, appelez immédiatement votre médecin. Il est possible qu'il 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 l'étaNERCEPT.
- **Problèmes cardiaques.** Si vous avez déjà été traité pour une insuffisance cardiaque, vous devez également le signaler à votre médecin. Si tel est le cas, votre médecin décidera peut être de ne pas vous traiter par l'étaNERCEPT ou d'exercer une surveillance plus étroite. Les symptômes peuvent comprendre l'essoufflement ou le gonflement des chevilles et des pieds.
- **Réactions allergiques.** L'étaNERCEPT a provoqué des réactions allergiques chez certains patients. Si vous présentez des éruptions cutanées graves, un œdème du visage, ou si vous avez de la difficulté à respirer pendant votre traitement par l'étaNERCEPT, appelez immédiatement votre médecin.
- **Cancers.** Les patients atteints d'une maladie inflammatoire, y compris la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis, surtout ceux qui subissent de fortes poussées évolutives de ces maladies, risqueraient davantage d'être atteints de lymphomes (un type particulier de cancer). Les enfants et les adultes prenant des antagonistes du TNF, y compris l'étaNERCEPT, sont exposés à un plus grand risque de lymphomes ou d'autres cancers. On ignore toutefois si le traitement par l'étaNERCEPT peut jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des cancers chez les adultes.
- **Troubles associés au foie (hépatite auto-immune).** Les personnes traitées par des antagonistes du TNF, y compris l'étaNERCEPT, 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 par l'étanercept, ou même après l'arrêt du traitement.

- **Psoriasis.** Chez certaines personnes traitées par l'étanercept, un psoriasis est apparu ou s'est aggravé. Contactez votre médecin si vous présentez des plaques cutanées rouges et squameuses ou des bosses pouvant être remplies de pus. Votre médecin pourrait décider d'interrompre le traitement par ERELZI.
- **Infections graves.** L'étanercept peut affaiblir les défenses de votre système immunitaire contre les infections. L'utilisation d'étanercept peut donc vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver des infections existantes. Certaines personnes contractent des infections graves pendant le traitement par l'étanercept, 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.

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

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

- 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 trois à cinq 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.

#### Puis-je prendre ERELZI si je suis enceinte ou si j'allaite?

L'étanercept n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les mères qui allaitent. Par conséquent, on ignore quels peuvent être ses effets chez les femmes enceintes et chez les nourrissons allaités.

Si vous êtes enceinte, si vous tombez enceinte ou si vous prévoyez de tomber enceinte pendant votre traitement par l'étanercept, informez-en votre médecin. Si vous avez pris de l'étanercept pendant votre grossesse, parlez à votre médecin avant de faire vacciner votre nourrisson avec un vaccin vivant.

L'étanercept peut se retrouver dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous allez prendre l'étanercept ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

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

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

Si vous êtes atteint de diabète et si 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 l'étanercept.

#### Renseignements généraux sur ERELZI

Certains médicaments sont parfois prescrits pour des raisons qui ne figurent pas dans le feuillet de Renseignements pour le patient sur le médicament. **Ne prenez PAS** ERELZI 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** ERELZI.

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

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

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

La prise d'étanercept avec de la cyclophosphamide (utilisée 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 ERELZI en association avec la cyclophosphamide.

#### **Comment prendre ERELZI :**

ERELZI doit être injecté sous la peau.

Vous pouvez continuer de prendre d'autres médicaments pour traiter votre état pendant votre traitement par ERELZI, 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 ERELZI recommandée chez les adultes est de 50 mg par semaine administrés en une seule injection à l'aide d'un stylo prérempli à usage unique SensoReady® à 50 mg.

Si vous souffrez de psoriasis, la dose d'attaque de ERELZI recommandée chez les adultes est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois. Une fois ce délai passé, votre médecin vous recommandera de réduire votre dose à 50 mg une fois par semaine, administrée à l'aide d'un stylo prérempli à usage unique SensoReady® à 50 mg.

La dose de ERELZI qui convient aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou de psoriasis est déterminée en fonction de leur poids corporel. Le médecin de votre enfant vous indiquera quelle est cette dose et vous prescrira un dosage approprié d'étanercept. ERELZI est disponible pour le traitement des enfants et des adolescents pesant 63 kg (138 livres) ou plus.

ERELZI 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 ERELZI avant d'avoir appris comment le faire. Un membre de votre entourage peut également vous aider pour administrer vos injections. Veillez à

prendre ce médicament conformément aux directives de votre médecin et à ne sauter aucune dose.

## Instructions pour l'utilisation du stylo SensoReady® ERELZI (étanercept)

Solution injectable en stylo prérempli

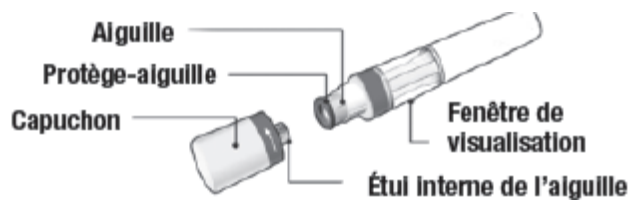


**Veillez lire ENTièrement ces instructions avant de procéder à l'injection.**

Ces instructions ont pour but de vous aider à injecter correctement ERELZI à l'aide du stylo SensoReady®.

N'essayez surtout pas d'administrer l'injection vous-même avant que votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien/ne ne vous ait montré comment faire.

**Votre stylo SensoReady® ERELZI :**



Stylo SensoReady® ERELZI représenté avec le capuchon retiré. **Ne retirez pas** le capuchon avant d'être prêt(e) à faire l'injection.

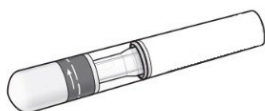
Conservez votre stylo dans sa boîte au **réfrigérateur** entre 2°C et 8°C et **hors de portée des enfants**.

- **Ne pas congeler** le stylo.
- **Ne pas agiter** le stylo.
- Ne pas utiliser le stylo s'il est **tombé** après que le capuchon ait été enlevé.

Pour plus de confort lors de l'injection, sortez le stylo du réfrigérateur **15 à 30 minutes avant l'injection** afin de l'amener à la température ambiante.

**Autre matériel requis pour réaliser votre injection :**

Inclus dans la boîte :  
Un stylo SensoReady®  
ERELZI neuf et inutilisé.



Non inclus dans la boîte :

- Compresse imbibée d'alcool
- Coton ou compresse
- Collecteur pour objets tranchants

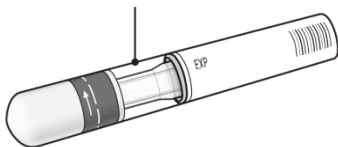


Compresse

Objets Tranchants

Avant votre injection :

Fenêtre de visualisation



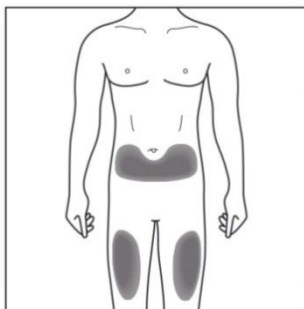
**1. Vérifications de sécurité importantes à effectuer avant de procéder à l'injection :**

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaunâtre, et peut contenir des petites particules de protéines blanches ou presque transparentes. Cet aspect est normal pour ERELZI.

**Ne pas utiliser** si le liquide présente un aspect trouble, une coloration anormale ou contient des gros morceaux, des flocons ou des particules colorées.

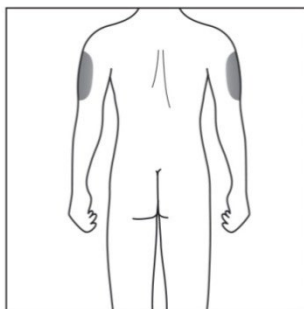
**Ne pas utiliser** le stylo si la **date de péremption** est dépassée.

**Ne pas utiliser** si le **dispositif d'inviolabilité** est endommagé. Communiquez avec votre pharmacien si le stylo SensoReady® ne respecte pas une de ces vérifications.



**2a. Choisissez le site d'injection :**

- Le site recommandé est le devant de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de cinq centimètres autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne pas administrer l'injection là où la peau est sensible, rouge ou dure, ou si elle présente des hématomes, une desquamation (peaux mortes). Évitez les endroits présentant des cicatrices et des vergetures.
- Si vous souffrez de psoriasis, évitez d'injecter le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et écailleuse ou lésions cutanées.



**2b. Personnels soignants et professionnels de santé uniquement:**

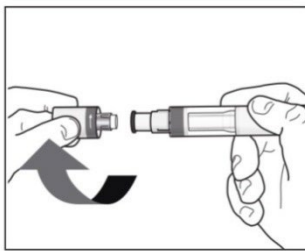
- Si l'injection est réalisée par un **personnel soignant** ou un **professionnel de la santé**, ils peuvent également faire l'injection dans la partie supérieure externe de votre bras.



### 3. Nettoyez le site d'injection:

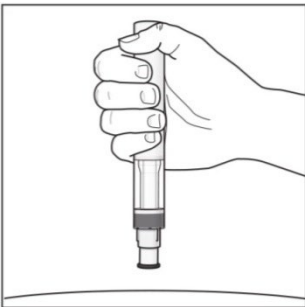
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude.
- En effectuant des mouvements circulaires, nettoyez le site d'injection avec la compresse imbibée d'alcool. Laissez la peau sécher avant de procéder à l'injection.
- Ne touchez plus la zone nettoyée avant l'injection.

### Administration de l'injection :



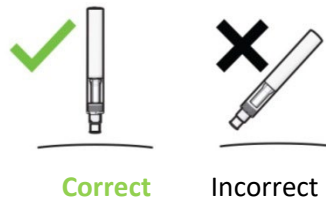
### 4. Retirez le capuchon:

- Ne retirez le capuchon que lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser le stylo.
- Dévissez le capuchon dans le sens de la flèche.
- Une fois le capuchon retiré, jetez-le. **N'essayez pas de remettre le capuchon.**
- Utilisez le stylo dans les cinq minutes qui suivent le retrait du capuchon.



### 5. Positionnez le stylo:

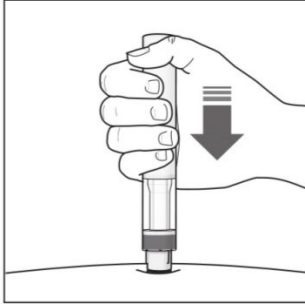
- Tenez le stylo à angle droit (90 degrés) par rapport au site d'injection nettoyé.



### À LIRE IMPÉRATIVEMENT AVANT DE PROCÉDER À L'INJECTION.

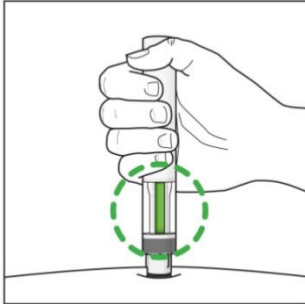
Pendant l'injection, vous entendrez **2 clics sonores**. Le **1<sup>er</sup> clic** indique que l'injection a commencé. Quelques secondes plus tard, un **2<sup>e</sup> clic** vous indiquera que l'injection est **presque** finie. Vous devez maintenir fermement le stylo contre votre peau jusqu'à ce qu'un **indicateur vert** remplisse la fenêtre et s'immobilise.





#### 6. Commencez l'injection:

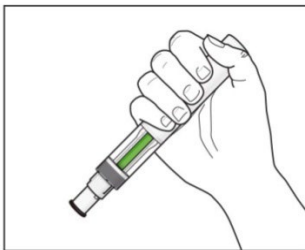
- Appuyez fermement le stylo contre votre peau pour commencer l'injection.
- Le **1<sup>er</sup> clic** indique que l'injection a commencé.
- **Maintenez** le stylo appuyé fermement contre votre peau.
- **L'indicateur vert** indique la progression de l'injection.



#### 7. Terminez l'injection:

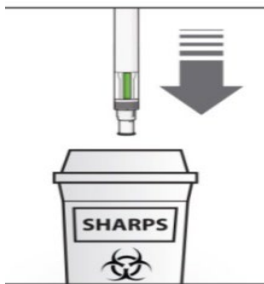
- Attendez d'entendre le **2<sup>e</sup> clic**. Celui-ci vous indique que l'injection est **presque** finie.
- Vérifiez que **l'indicateur vert** a rempli la fenêtre et ne bouge plus.
- Le stylo peut maintenant être retiré.

#### Après l'injection:



#### 8. Vérifiez que l'indicateur vert a rempli la fenêtre :

- Cela signifie que le médicament a été administré. Contactez votre médecin si l'indicateur vert n'est pas visible.
- Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec du coton ou une compresse pendant 10 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si c'est nécessaire.



#### 9. Jetez le stylo SensoReady® ERELZI :

- Jetez le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire, un récipient qui se ferme et résistant aux perforations, ou similaire).
- N'essayez jamais de réutiliser votre stylo.

#### Surdosage :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ERELZI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre

antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre ERELZI, 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.

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

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

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage :**

ERELZI doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser ERELZI au-delà de la date figurant sur la boîte ou sur le corps de la seringue. NE PAS AGITER. Conserver ERELZI dans la boîte originale pour protéger de la lumière ou de tout dommage physique.

Pour plus de commodité, conserver le stylo SensoReady® à une température ambiante, entre 20 °C et 25 °C, pendant une période n'excédant pas 28 jours, afin de les protéger de la lumière et des sources de chaleur. Une fois conservé à la température ambiante, le stylo ne doit pas être remis au réfrigérateur. Tout stylo si non utilisé dans les 28 jours suivant la conservation à la température ambiante, doit être jeté. Ne pas conserver ERELZI dans des conditions de froid ou de chaleur extrême. NE PAS CONGELER.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet d'ERELZI :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 18 janvier 2023