Enbrel® 25 mg
Solution injectable en seringue pré-remplie, Boite de 4
Étanercept

Date : 06/2024, Version : 0.18

Marché de référence : U.E

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enbrel 25 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 25 mg d'etanercept.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Arthrite juvénile idiopathique

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

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

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

Rhumatisme psoriasique

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)
Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique
Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques
Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques pédiatrique.

Enbrel est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde
La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques
La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (voir rubrique 5.1). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Insuffisants rénaux et hépatiques
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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

Population pédiatrique
La dose d'Enbrel dépend du poids corporel des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue pré-remplie ou le stylo pré-rempli (50 mg/semaine).

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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

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

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

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 ans et plus)
La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit

être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

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

Mode d'administration

Enbrel est administré par injection sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".
Des instructions détaillées concernant les cas de modification involontaire de dose, y compris des doses oubliées, ou de modification du calendrier d'injection, sont fournies en rubrique 3 de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Septicémie ou risque de septicémie.

Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est d'environ 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (voir rubrique 4.8). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois par un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple, une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec prudence aux patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel.

Avant de débuter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

Tous les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Enbrel.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. La prudence est de mise lors de l'administration d'Enbrel à des patients présentant des antécédents d'infection par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique approprié, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel administré en monothérapie. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Traitement concomitant avec l'abatacept

L’administration concomitante de l’abatacept et d’Enbrel au cours d’études cliniques a entraîné une augmentation de l’incidence des évènements indésirables graves. Cette association n’a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette association n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l’administration d’Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d’angiœdème et d’urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Le capuchon de l’aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex (caoutchouc naturel sec) pouvant provoquer des réactions d’hypersensibilité lorsqu’il est manipulé par, ou lorsqu'Enbrel est administré à, des personnes présentant une sensibilité connue ou potentielle au latex.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l’encontre des infections et des tumeurs malignes d’autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu’il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude portant sur 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, il n’a pas été mis en évidence de diminution de l'hypersensibilité de type retardé, de diminution des taux d'immunoglobulines ou de modifications de la numération des populations de cellules effectrices.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La sécurité et l’efficacité d’Enbrel chez des patients immunodéprimés n’ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l’exclusion des cancers cutanés)
Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8.).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, plus de cas de lymphomes ont été observés parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients témoins. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'estimation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d’autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. La prudence est de mise lors de l’utilisation d’un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement ≤ 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés
Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de CCNM a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport aux patients témoins, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, menée chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique. Cependant, les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps

Le traitement par Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/aidants doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleur oropharyngée, ecchymoses, saignement, pâleur) sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération de la formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (voir rubrique 4.8). De rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez les patients présentant une maladie démyélinisante préexistante ou de survenue récente, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement en association

Au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de deux ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas révélé de données de sécurité inattendues, et le profil de sécurité d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés en monothérapie. Des études à long terme visant à évaluer la sécurité de cette association sont actuellement en cours. La sécurité à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) n'a pas été établie. L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisances rénale et hépatique

Sur la base de données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive

Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel ont été rapportés après commercialisation. De rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans maladie cardiovasculaire préexistante connue ont également été rapportés. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux vastes essais cliniques évaluant l'utilisation d'Enbrel dans le traitement de l'ICC ont pris fin de façon prématurée du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données de l'un de ces essais suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour une hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins devront utiliser Enbrel avec prudence chez les patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener

Un essai contrôlé contre placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe témoin. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémie chez des patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières

Personnes âgées
Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel par rapport à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement de personnes âgées et une attention particulière doit être portée vis-à-vis de la survenue d'infections.

Population pédiatrique

Vaccinations
Il est recommandé que les patients pédiatriques aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (voir Vaccinations ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitement concomitant avec l'anakinra

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par l'anakinra en monothérapie (données historiques).

En outre, au cours d'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, mené chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7%) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Par conséquent cette utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine en monothérapie. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent un traitement en association avec la sulfasalazine.

Absence d'interactions

Au cours des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée au cours des études avec le méthotrexate, la digoxine ou la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception appropriée pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Des études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'etanercept. Les effets de l'etanercept sur l'issue des grossesses ont été étudiés au cours de deux études de cohortes observationnelles. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'etanercept au cours du premier trimestre (n = 370) aux grossesses non exposées à l'etanercept ou à d'autres anti-TNF (n = 164) (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Dans le cadre d'une autre étude observationnelle du registre menée dans plusieurs pays et comparant le risque d'effets indésirables à l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'etanercept au cours des 90 premiers jours de grossesse (n = 425) à celles exposées à des médicaments non biologiques (n = 3 497), il n'a été observé aucun risque accru de malformations congénitales majeures (odds ratio [OR] non ajusté de 1,22 ; IC à 95 % : 0,79-1,90 ; OR ajusté de 0,96 ; IC à 95 % : 0,58-1,60 après ajustement pour le pays, la maladie maternelle, la parité, l'âge maternel et le tabagisme au début de la grossesse). De plus, cette étude n'a révélé aucun risque accru de malformations congénitales mineures, de naissance prématurée, de mortinatalité ou d'infections au cours

de la première année de vie des nourrissons nés de femmes exposées à l'etanercept pendant leur grossesse. Enbrel ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

L'etanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il n'est généralement pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

Allaitement

Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'etanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Des informations limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'etanercept a été détecté à de faibles taux dans le lait maternel. L'utilisation de l'etanercept pendant l'allaitement pourrait être envisagée en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Bien que l'on s'attende à ce que l'exposition systémique chez un nourrisson allaité soit faible en raison de la dégradation importante de l'etanercept dans le tractus gastro-intestinal, les données disponibles concernant l'exposition systémique chez le nourrisson allaité sont limitées. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants (par exemple, BCG) à un nourrisson allaité lorsque la mère reçoit de l'etanercept pourrait être envisagée 16 semaines après l'arrêt de l'allaitement (ou à un moment antérieur si les taux sériques d'etanercept chez le nourrisson sont indétectables).

Fertilité

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'etanercept, ni sur les effets de l'etanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Enbrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaisons, rougeurs et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections des voies aériennes supérieures, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont également été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont également été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'anémie aplasique. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La liste des effets indésirables ci-dessous est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent ≥ 1/10**	**Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000**	**Très rare < 1/10 000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations	Infections (y compris infection des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infection cutanée)*		Infections graves (y compris pneumonie, cellulite, arthrite bactérienne, septicémie et infection parasitaire)*	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)*		Réactivation de l'hépatite B, listériose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Cancer cutané non mélanomateux * (voir rubrique 4.4)	Mélanome malin (voir rubrique 4.4), lymphome, leucémie		Carcinome à cellules de Merkel (voir rubrique 4.4), sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie	Pancytopénie*	Anémie aplasique *	Histiocytose hématophagique (syndrome d'activation macrophagique)*

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir : « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »), formation d'autoanticorps*	Vascularites (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Réactions allergiques/ anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose		Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	Céphalées			Episodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir rubrique 4.4), épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (voir rubrique 4.4), crise convulsive	,	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections oculaires			Uvéite, sclérite			
Affections cardiaques			Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)	Insuffisance cardiaque congestive *de novo* (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire)*		
Affections gastro-intestinales			Maladie intestinale inflammatoire			
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques*	Hépatite auto-immune*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Angiœdème, psoriasis (y compris première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse, principalement palmo-plantaire), urticaire, éruption psoriasiforme	Syndrome de Stevens-Johnson, Vascularite cutanée (incluant la vascularite d'hypersensibilité), érythème polymorphe, réactions lichénoïdes	Nécrolyse épidermique toxique	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané subaigu, syndrome de type lupus		
Affections du rein et des voies urinaires				Glomérulonéphrite		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (y compris saignement, ecchymoses, érythème, démangeaisons, douleur, gonflement)*	Fièvre				

*Voir : « Description de certains effets indésirables », ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Au total, 2 tumeurs malignes ont été rapportées au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Au cours des études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection
L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36% vs 9%). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était d'environ 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticoïdes ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Au cours des essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, environ 13,6% des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection par rapport à 3,4% des patients sous placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves
Au cours des essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, zona, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection des voies urinaires, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel en monothérapie, soit par le méthotrexate en monothérapie, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux sous placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des affections sous-jacentes (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un traitement par Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, notamment des infections fongiques invasives, parasitaires (dont celles à protozoaires), virales (dont zona), bactériennes (dont *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'évènements rapportés à l'exposition était de 0,06 évènement pour 100 patient-années. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des

infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis,* d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps
Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN) a été mesuré, le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux AAN positifs (≥ 1:40) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11%) que chez les patients sous placebo (5%). Le pourcentage de patients ayant développé de nouveaux anticorps anti-ADN double brin positifs était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15% des patients traités par Enbrel contre 4% des patients sous placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3% des patients traités par Enbrel contre 0% des patients sous placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire par rapport aux patients sous placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

De rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde, ont été rapportés.

Pancytopénie et anémie aplasique
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été rapportés, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse
Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,06 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de la pneumopathie interstitielle diffuse a été de 0,47 % (peu fréquent). Après commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra
Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel en monothérapie et 2% des patients (3/139) ont développé une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm^3). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Elévation des enzymes hépatiques
Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Hépatite auto-immune
Au cours des essais cliniques contrôlés menés sur l'etanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune chez les patients recevant de l'etanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,02 % (rare). Au cours des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'etanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) de l'hépatite auto-immune a été de 0,24 % (peu fréquent).

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

En général, les événements indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les patients adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les paragraphes suivants.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement légers à modérés et similaires aux types d'infections communément observés dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (voir également rubrique 4.4), appendicite, gastro-entérite, dépression / trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite / gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62%) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois par rapport aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19% des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9%, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19%, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13%, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques

Au cours d'une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques pédiatrique, les évènements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9 Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques menés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose de charge intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα), Code ATC : L04AB01

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans le psoriasis en plaques, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'etanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. En outre, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

<u>Mécanisme d'action</u>

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Etanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, de deux études chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, présentant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cet essai contrôlé ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, à l'aide des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62% et 59%, placebo 23% et 11% à 3 et 6 mois, respectivement ; ACR 50 : Enbrel 41% et 40%, placebo 8% et 5% à 3 et 6 mois, respectivement ; $p < 0,01$ Enbrel vs placebo à tous les temps d'évaluation pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

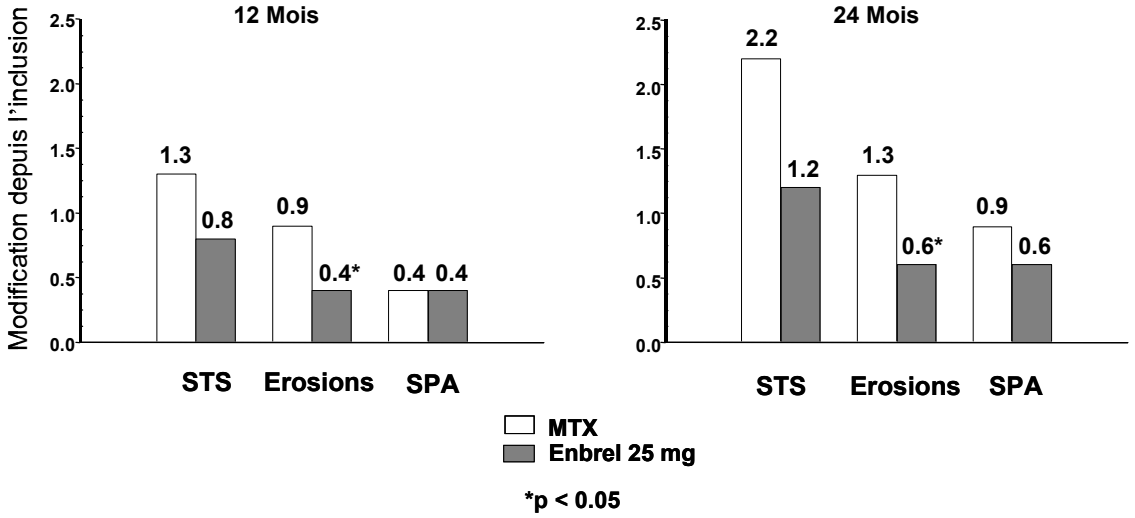
Environ 15% des sujets recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5% des sujets du bras placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'essai. Tous les sous-domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel par rapport aux témoins à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les essais thérapeutiques d'extension en ouvert.

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre comparateur actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère d'évaluation principal, chez 632 patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous 2 semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44% de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE D'ANCIENNETÉ < 3 ANS



Dans une autre étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée, l'efficacité clinique, la sécurité, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel en monothérapie (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate en monothérapie (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane de 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins 1 traitement de fond antirhumatismal (DMARD) autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ CLINIQUE A 12 MOIS : COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS

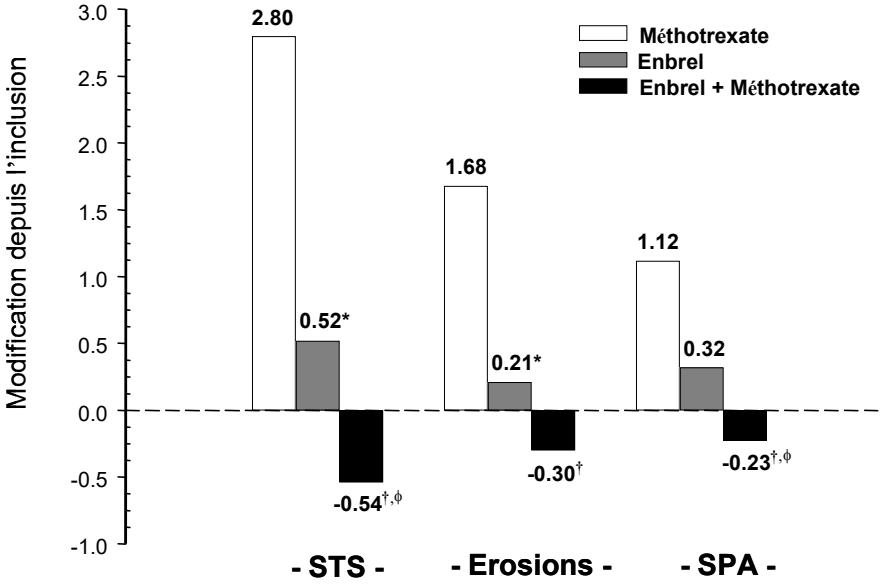
AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS

Critère d'évaluation	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR [a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Score à l'inclusion [b]	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 [b]	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Rémission[c]	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a : les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs
b : les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.
c : la rémission est définie par un DAS <1,6
Valeurs de p lors des comparaisons appariées : † = $p < 0,05$ pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = $p < 0,05$ pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

EVOLUTION RADIOGRAPHIQUE: COMPARAISON D'ENBREL vs MÉTHOTREXATE vs ENBREL ASSOCIÉ AU MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE PR D'ANCIENNETÉ DE 6 MOIS À 20 ANS (RÉSULTATS À 12 MOIS)



Valeurs de p lors des comparaisons appariées : * = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate, † = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et ϕ = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont également été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ≤ 0,5) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie (respectivement 62%, 50% et 36% ; p < 0,05). La différence entre Enbrel en monothérapie et le méthotrexate en monothérapie a également été significative (p < 0,05). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78%, 70% et 61%.

La sécurité et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg par voie SC) administrée une fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de sécurité des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la semaine 8 sur les signes et symptômes de la PR ; à la semaine 16, la comparabilité (non-infériorité) entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés

de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ≥ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86%), des DMARD (80%), et des corticoïdes (24%). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ≥ 2 mois) pouvaient poursuivre le méthotrexate à une dose constante ≤ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (d'après les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert à long terme pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME PSORIASIQUE DANS L'ESSAI CONTROLE CONTRE PLACEBO

	Pourcentage de patients	
Réponse du rhumatisme psoriasique	Placebo (n = 104)	Enbrel [a] (n = 101)
ACR 20		
Mois 3	15	59 [b]
Mois 6	13	50 [b]
ACR 50		
Mois 3	4	38 [b]
Mois 6	4	37 [b]
ACR 70		
Mois 3	0	11 [b]
Mois 6	1	9 [c]
PsARC		
Mois 3	31	72 [b]
Mois 6	23	70 [b]

a : Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine
b : p < 0,001, Enbrel vs placebo
c : p < 0,01, Enbrel vs placebo

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première visite (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie (p <0,001), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo (p <0,001).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et aux mois 6, 12 et 24. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ≤ 0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73% vs 47%, p≤0,001). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui poursuivaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

EVOLUTION ANNUALISEE MOYENNE (ET) DU SCORE TOTAL DE SHARP DEPUIS L'INCLUSION

	Placebo	Etanercept
Temps	(n = 104)	(n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	- 0,03 (0,09) [a]

ET = erreur type.
a. p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante
L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Au total, 401 patients ont été recrutés dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores EVA ≥ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la dorsalgie nocturne et la dorsalgie totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des DMARD, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses stables. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ≥ 20% d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, dorsalgie, BASFI et inflammation) et en l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50% et 70% sur les mêmes critères.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a démontré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE AU COURS D'UN ESSAI CONTRÔLÉ CONTRE PLACEBO

	Pourcentage de Patients	
Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46 [a]
3 mois	27	60 [a]
6 mois	23	58 [a]
ASAS 50		
2 semaines	7	24 [a]
3 mois	13	45 [a]
6 mois	10	42 [a]
ASAS 70		
2 semaines	2	12 [b]
3 mois	7	29 [b]
6 mois	5	28 [b]

a : $p < 0,001$, Enbrel vs placebo
b : $p = 0,002$, Enbrel vs Placebo

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui, à l'inclusion, recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des 2 essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la sécurité et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections SC de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de sécurité et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique

Étude 1
L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée au cours d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40% d'au moins trois des quatre domaines ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous

les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Par rapport au placebo, le traitement par Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Réponse d'efficacité dans l'étude sur la SpA axiale NR contrôlée contre placebo : pourcentage de patients ayant atteint les critères d'évaluation

Réponses cliniques en double aveugle à la semaine 12	Placebo N = 106 à 109*	Enbrel N = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque critère d'évaluation chez tous les patients

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a : $p < 0,001$, b : $< 0,01$ et c : $< 0,05$ respectivement entre Enbrel et le placebo

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) ($p < 0,001$). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n=153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n=154).

Par rapport au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique liées à la santé ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. À la semaine 104, 8 sujets ont progressé vers un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Étude 2

Cette étude sur 3 périodes, multicentrique, en ouvert, de phase IV, a permis d'évaluer l'arrêt et la reprise du traitement par Enbrel chez des patients atteints de SpA axiale NR active ayant obtenu une réponse adéquate (maladie inactive définie par un score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante

[ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] protéine C réactive [CRP] inférieur à 1,3) après 24 semaines de traitement.

209 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme des patients répondant aux critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) de la spondyloarthrite axiale (mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA), présentant des résultats positifs à l'IRM (inflammation active à l'IRM suggérant fortement une sacro-iliite associée à une SpA) et/ou une CRP-hs positive (définie comme une protéine C réactive ultrasensible [CRP-hs] > 3 mg/l) et des symptômes actifs définis par un ASDAS-CRP supérieur ou égal à 2,1 lors de la visite de sélection, ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine en ouvert ainsi qu'un traitement de fond par AINS à dose stable, à dose anti-inflammatoire optimale tolérée pendant 24 semaines durant la Période 1. Les patients devaient également présenter une réponse inadéquate ou une intolérance à deux AINS ou plus. À la semaine 24, 119 (57 %) patients ont atteint le stade de maladie inactive et sont entrés dans la phase d'arrêt de traitement de 40 semaines de la Période 2, au cours de laquelle les sujets ont arrêté le traitement par etanercept, tout en conservant l'AINS en traitement de fond. La principale mesure de l'efficacité était la survenue d'une poussée (définie par un ASDAS-vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 2,1) dans les 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel. Les patients qui ont présenté des poussées ont été retraités avec Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines (Période 3).

Au cours de la Période 2, la proportion de patients ayant présenté ≥ 1 poussée est passée de 22 % (25/112) à la semaine 4 à 67 % (77/115) à la semaine 40. Dans l'ensemble, 75 % (86/115) des patients ont présenté une poussée à différents moments au cours des 40 semaines suivant l'arrêt d'Enbrel.

L'objectif secondaire principal de l'Étude 2 était le délai d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel ainsi que le délai d'apparition d'une poussée chez les patients de l'Étude 1 ayant satisfait aux critères d'éligibilité de la phase d'arrêt de l'Étude 2 et ayant poursuivi le traitement par Enbrel.

Le délai médian d'apparition d'une poussée après l'arrêt d'Enbrel était de 16 semaines (IC à 95 % : 13-24 semaines). Moins de 25 % des patients de l'Étude 1 qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ont présenté une poussée sur l'équivalent de 40 semaines comme dans la Période 2 de l'Étude 2. Le délai d'apparition d'une poussée était significativement plus court chez les sujets ayant arrêté le traitement par Enbrel (Étude 2) que chez ceux ayant reçu un traitement continu par etanercept (Étude 1), $p < 0,0001$.

Sur les 87 patients entrés dans la Période 3 et ayant été retraités par Enbrel à raison de 50 mg par semaine pendant 12 semaines, 62 % (54/87) ont de nouveau atteint le stade de maladie inactive, et 50 % d'entre eux l'ont atteint en 5 semaines (IC à 95 % : 4-8 semaines).

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques
L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins l'un des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, la sécurité et l'éfficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours de quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75% du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'Étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10% de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'Étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis en plaques chronique avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un score PASI ≥ 10 au moment de la sélection. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu un placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'Étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou de 50 mg d'Enbrel, ou un placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'Étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des Études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou un placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'Étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30%) par rapport au groupe sous placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 semaines, 56% des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 par rapport à 5% des patients sous placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

REPONSES DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS DANS LES ETUDES 2, 3 ET 4

Réponse (%)	---------- Etude 2----------					---------- Etude 3----------			---------- Etude 4----------		
		----------Enbrel----------					--------Enbrel---------			-------Enbrel-------	
		25 mg 2 fois/sem		50 mg 2 fois/sem			25 mg 2 fois/ sem	50 mg 2 fois/ sem		50 mg 1 fois/ sem	50 mg 1 fois/ Sem
	Placebo n = 166 sem 12	n = 162 sem 12	n = 162 sem 24 [a]	n = 164 sem 12	n = 164 sem 24[a]	Placebo n = 193 sem 12	n = 196 sem 12	n = 196 sem 12	Placebo n = 46 sem 12	n = 96 sem 12	n = 90 sem 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA [b], pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p ≤ 0,0001 comparé au placebo

a : Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les Études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b : Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'Étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50% à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI ≥ 150% de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données démontrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'Étude 3, la majorité des patients (77%) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient vu leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'Étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38%) par rapport au groupe recevant le placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué de s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données des essais cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). Par conséquent, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit reposer sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps anti-Enbrel
Des anticorps anti-etanercept ont été détectés dans le sérum de certains sujets traités par etanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et une réponse clinique ou des évènements indésirables.

Chez les sujets traités par des doses autorisées d'etanercept dans des études cliniques d'une durée maximale de 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-etanercept ont été approximativement de 6% chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5% chez les sujets présentant un rhumatisme psoriasique, de 2% chez les sujets présentant une spondylarthrite ankylosante, de 7% chez les sujets atteints de psoriasis, de 9,7% chez les sujets atteints de psoriasis pédiatrique, et de 4,8% chez les sujets présentant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de sujets qui ont développé des anticorps anti-etanercept dans des essais à long terme (de 3,5 ans maximum) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7% chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été d'environ 9% maximum.

<u>Population pédiatrique</u>

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique
La sécurité et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées au cours d'une étude en deux parties, de 69 enfants présentant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première partie de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine. Dans la deuxième partie de l'étude, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant quatre mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ≥ 30% d'au moins trois des six critères de base du score ACR Pedi et une aggravation ≥ 30% d'au plus un de ces critères, incluant le nombre d'articulations

atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation ≥ 30% de trois des six critères de base du score ACR Pedi et une amélioration ≥ 30% d'au plus un de ces critères ainsi qu'un minimum de deux articulations atteintes.

Dans la première partie de l'étude, 51 des 69 patients (74%) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude. Dans la deuxième partie de l'étude, 6 des 25 patients (24%) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77%) sous placebo (p=0,007). A partir du début de la deuxième partie de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients ayant bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de sécurité, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à recevoir Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel (n=103), d'Enbrel plus méthotrexate (n=294) ou d'une monothérapie par le méthotrexate (n=197) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par etanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2%), et les infections associées à l'utilisation d'etanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à bras unique (n=127), 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (OE) (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (50 mg maximum par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Sur les 127 patients de l'étude mère, 109 ont participé à l'étude d'extension en ouvert et ont fait l'objet d'un suivi pendant 8 années supplémentaires, soit une durée totale allant jusqu'à 10 ans. À la fin de l'étude d'extension, 84/109 (77 %) patients avaient terminé l'étude ; 27 (25 %) prenaient activement Enbrel, 7 (6 %) avaient arrêté le traitement en raison d'une maladie faible/inactive ; 5 (5 %) avaient repris Enbrel après un arrêt antérieur du traitement ; et 45 (41 %) avaient arrêté Enbrel (mais restaient en observation) ; 25/109 (23 %) patients ont définitivement quitté l'étude. Les améliorations de l'état clinique obtenues dans l'étude mère ont été généralement maintenues pour tous les critères d'efficacité pendant toute la période de suivi. Les patients prenant activement Enbrel ont pu entrer dans une période d'arrêt-retraitement facultative une fois au cours de l'étude d'extension, en fonction de la réponse clinique évaluée par l'investigateur. 30 patients sont entrés dans la période d'arrêt du traitement. Il a été rapporté que 17 patients avaient présenté une poussée (définie comme une aggravation ≥ 30 % d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR Pedi avec une amélioration ≥ 30 % d'au plus 1 des 6 critères restants et un minimum de 2 articulations atteintes) ; le délai médian de poussée après l'arrêt d'Enbrel a été de 190 jours. 13 patients ont été re-traités et le délai médian de re-traitement après l'arrêt a été estimé à 274 jours. En raison du faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de sécurité est similaire à celui observé dans l'étude mère.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de la diminution de la dose recommandée d'Enbrel après une utilisation à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques
L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 211 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3, une surface cutanée atteinte ≥ 10%, et un PASI ≥ 12). Les patients éligibles avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont reçu soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A la semaine 12, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

RESULTATS A 12 SEMAINES DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES PEDIATRIQUE

	Enbrel 0.8 mg/kg une fois par semaine (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) [a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) [a]	24 (23%)
sPGA "blanchi" ou "quasi blanchi", n (%)	56 (53%) [a]	14 (13%)

Abréviation: sPGA-évaluation globale statique par le médecin
a : p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients ont reçu Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 sujets pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'etanercept ont été déterminées par la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76%. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'état d'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique, par voie sous-cutanée, de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de 1,65 ± 0,66 µg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une ASC partielle (ASC) de 297 mgh/l vs 316 mgh/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine (n = 21) vs 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'etanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'etanercept à l'état d'équilibre ont été de 466 µg•h/ml et de 474 µg•h/ml respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution

La courbe de concentration d'etanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'etanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10,4 l.

Élimination

L'etanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'existe aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'etanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été

observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique
Aucune augmentation des concentrations d'etanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Personnes âgées
L'analyse des concentrations sériques d'etanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique de population a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique
Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) par rapport aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) auront des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants auront des taux notablement plus bas.

Patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques
Les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'etanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les patients atteints de psoriasis en plaques pédiatrique ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'etanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'etanercept deux fois par semaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo Enbrel a été considéré comme non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique par voie sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une ASC des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorure de sodium
Chlorhydrate de L-arginine
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+ 2°C - + 8°C).

Ne pas congeler.

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de quatre semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans les quatre semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Conserver les seringues pré-remplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre transparent (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un protège aiguille en caoutchouc et un piston en plastique.
Chaque coffret contient 4 seringues pré-remplies d'Enbrel et 4 tampons alcoolisés. Le protège aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

<u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u>
Avant l'injection, la seringue pré-remplie à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 "Instructions d'utilisation".

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8013111H

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14-septembre-2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12 avril 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITION DE DELIVRANCE

Tableau A