

Médicament émergent

ÉTANERCEPT



Dénomination générique

(commerciale) : Étanercept (Enbrel®)

Fabricant : Amgen Canada Inc.

Indication : La réduction des signes et symptômes de la spondylite ankylosante (SA) active¹.

État actuel : Auparavant commercialisé au Canada par Wyeth-Ayerst, l'éetanercept est désormais sous la férule d'Amgen. Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte², et son emploi est autorisé dans le traitement de l'arthrite psoriasique³. En juillet 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a approuvé l'usage d'éetanercept dans le traitement de la SA¹. Wyeth-Ayerst a annoncé que le Comité des spécialités pharmaceutiques a entériné la recommandation voulant que l'éetanercept soit approuvé dans le traitement de la SA grave. Cette décision a été communiquée à la Commission européenne⁴. Au pays, Santé Canada étudie la possibilité que l'éetanercept soit indiqué dans le traitement de la SA, l'approbation du ministère serait imminente (entretien personnel du 12 novembre 2003 avec Anita Hammer, Amgen Canada Inc., Mississauga (Ontario)).

Description :

Produit par génie génétique, l'éetanercept est une protéine de fusion du récepteur p75-Fc du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Ce dernier participerait à la pathogénie de la SA⁵. L'éetanercept agirait en inhibant de façon sélective la liaison du TNF aux récepteurs membranaires cellulaires, rendant ainsi le TNF inactif du point de vue biologique². Le médicament est administré par injection sous-cutanée, sa biodisponibilité est de 76 % par suite de l'administration d'une dose de 25 mg. La concentration sérique de pointe est observée 48 heures en moyenne suivant l'administration, et la demi-vie d'élimination est de 72 heures. Enbrel® est disponible au Canada sous forme de poudre lyophilisée en flacon à usage unique renfermant 25 mg d'éetanercept, accompagné des fournitures nécessaires à l'auto-administration (seringue, eau bactériostatique, tampons d'alcool)².

Traitements existants :

Forme la plus courante de spondylarthropathie, la SA frappe plus les hommes que les femmes. Les premiers signes sont habituellement la raideur et la dorsalgie qui se manifestent, en règle générale, à la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine. L'inflammation sacro-iliaque peut être visible à la radiographie; certains cas sont caractérisés par une uvéite antérieure aiguë. La prise en charge symptomatique consiste généralement en un régime d'exercice physique personnalisé combiné peut-être à des thérapies particulières (p. ex., hydrothérapie, physiothérapie) et à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La sulfasalazine est considérée comme un agent de deuxième intention. Des antirhumatismaux en traitement de fond ont été étudiés, quoique les résultats soient peu nombreux et pas aussi probants que dans d'autres affections rhumatismales. Les stéroïdes

Médicament émergent

ÉTANERCEPT



en injection locale font preuve d'une certaine efficacité. Les immunosuppresseurs ou les immunomodulateurs, tels le chlorambucil, la cyclosporine et l'azathioprine, ont été mis à l'épreuve en cas de maladie rebelle, malgré qu'ils soient rarement utilisés en pratique. Des thérapies auxiliaires faisant intervenir des analgésiques ou des myorelaxants ont également été employées^{6,7}. Les médicaments étudiés récemment dans cette indication sont l'infliximab, la thalidomide et le pamidronate^{5,8}.

Coût : Selon PPS[®] Pharma Publication de janvier 2004, le prix d'Enbrel[®] au Canada est de 660 \$ la boîte de quatre flacons⁹.

Données probantes : Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo¹⁰, les participants souffrant de SA active, dont l'âge va de 18 à 70 ans, sont randomisés dans le groupe traité par l'étanercept à la dose de 25 mg (n=138) et dans le groupe sous placebo (n=139), en injection sous-cutanée deux fois par semaine pendant 24 semaines. Le principal critère de jugement de l'efficacité, évalué à la semaine 12, consiste en une amélioration de 20 % de la SA déterminée en fonction de certains critères (ASAS 20), alors qu'une amélioration variant de 50 % à 70 % selon les critères ASAS représente un paramètre d'intérêt secondaire (évalué aux semaines 12 et 24). Dans le groupe sous étanercept, 91 % des participants poursuivent entièrement le traitement de 24 semaines. Comparativement au groupe sous placebo, le critère de jugement principal est respecté dans une plus grande proportion dans le groupe traité par l'étanercept (60 % par rapport à 27 %; $p < 0,0001$). Au terme de l'étude, la réponse ASAS 20 demeure positive dans le groupe de l'étanercept (58 % comparativement à 23 %; $p < 0,0001$). L'étanercept se révèle également statistiquement supérieur au placebo sur le plan des paramètres d'intérêt secondaires ASAS 50 et ASAS 70 ($p < 0,0001$ aux semaines 12 et 24). Une amélioration supérieure du point de vue statistique des paramètres d'efficacité individuels (p. ex., mobilité vertébrale, douleur à la pression des articulations périphériques, concentration sérique des réactants de phase aiguë) est constatée en général, bien qu'il n'y ait pas d'écart statistiquement significatif de nombre d'articulations en tuméfaction entre les deux groupes.

Un essai clinique semblable, multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo, qui s'est déroulé en Europe, constate que la réponse ASAS 20 sous étanercept et sous placebo se manifeste dans les mêmes proportions (60 % comparativement à 23 %; $p < 0,0008$) suivant 12 semaines de traitement¹⁰.

Un autre essai, mené dans un seul centre, randomisé et contrôlé par placebo, compte 40 participants atteints de SA active soumis au placebo ou à l'étanercept à raison de 25 mg en injection sous-cutanée deux fois par semaine pendant 16 semaines; il est suivi d'une période de six mois en contrôle ouvert. En vertu du critère ASAS 20, une analyse ultérieure en principe de vouloir traiter met en évidence que 80 % et 30 % des personnes traitées respectivement par l'étanercept et le placebo sont conformes à ce critère quatre



mois suivant le début de l'essai ($p=0,004$). L'amélioration du point de vue des paramètres secondaires est perceptible, franchissant le seuil de la signification statistique à quelques exceptions près, notamment en ce qui concerne le score de douleur à la pression aux articulations périphériques et l'indice Schober modifié. La réponse au traitement se maintient, semble-t-il, durant la phase ouverte de prolongation¹¹.

Les résultats publiés d'un essai clinique de petite envergure ($n=30$) comparant l'éтанercept au placebo pendant six semaines indiquent une réponse du même ordre. Au terme de l'essai, l'éтанercept est administré pendant 12 semaines aux personnes du groupe du placebo et pendant six autres semaines aux personnes du groupe traité initialement par l'éтанercept. Les résultats de la période d'observation de 24 semaines ont également été publiés¹². Des exposés de cas, le compte rendu d'essais cliniques examinant l'effet de l'éтанercept sur l'enthésopathie en général et les médiateurs de la réponse immunitaire, et des études préliminaires chez l'enfant ont été publiés¹³⁻¹⁶.

Effets indésirables :

Dans le plus vaste essai clinique randomisé, 10 effets indésirables graves sont survenus chez neuf (7 %) personnes du groupe sous éтанercept, alors que cinq effets indésirables graves se sont produits chez cinq personnes (4 %) du groupe sous placebo. Environ les trois quarts des participants des deux groupes ont éprouvé au moins un effet indésirable. Les réactions au site d'injection, les blessures accidentelles et les infections (particulièrement aux voies respiratoires supérieures) sont plus fréquentes dans le groupe de l'éтанercept que dans le groupe du placebo. Les abandons pour cause de nocivité sont plus nombreux dans le groupe traité par l'éтанercept que dans l'autre groupe (sept par rapport à un). Le motif d'abandon le plus courant est un état apparenté à la maladie intestinale inflammatoire. Des anticorps dirigés contre l'éтанercept ont été détectés chez 2,2 % des personnes du groupe traité par ce médicament, quoique ces anticorps aient été jugés inoffensifs dans tous les cas¹⁰.

Commentaire :

La documentation étudiant de nouvelles technologies axées sur l'activité du TNF- α dans la SA est de plus en plus abondante. Les données cliniques mettent en relief que l'éтанercept suscite une réponse favorable dans le traitement de la SA en réduisant les symptômes. La Société canadienne de rhumatologie a publié des lignes directrices consensuelles sur l'utilisation de ces médicaments dans le traitement des spondylarthropaties réfractaires au traitement usuel par des AINS ou la sulfasalazine.

Plusieurs aspects peuvent préoccuper les décideurs et les gestionnaires de régime d'assurance médicaments, notamment le coût du médicament et le schéma d'utilisation à long terme.



Des essais cliniques comparant directement l'éтанercept à d'autres inhibiteurs du TNF- α , des renseignements concernant l'innocuité au long cours ainsi que des données sur l'effet global de l'éтанercept sur la progression de la maladie dissiperont sans doute l'incertitude qui règne à propos de l'efficacité pratique et du rapport coût-efficacité de ce médicament¹⁷.

Références :

1. *Enbrel is the first biologic to receive FDA approval for the treatment of ankylosing spondylitis* [news release]. Thousand Oaks (CA) and Collegeville (PA): Amgen and Wyeth Pharmaceuticals; 2003 Jul 24. Available: http://www.wyeth.com/news/Pressed_and_Released/pr06_25_2003_13_58_21.asp?archive=2003 (accessed 2003 Oct 21).
2. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2003.
3. Enbrel. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2004. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/noc/2004/bio2004et.txt> (accessed 2004 Mar 3).
4. *Enbrel receives positive recommendation from European committee for the treatment of ankylosing spondylitis* [news release]. Madison (NJ): Wyeth Pharmaceuticals; 2003 Sep 25. Available: http://www.wyeth.com/news/Pressed_and_Released/pr09_25_2003_15_03_25.asp (accessed 2003 Oct 21).
5. Davis JC, Huang F, Maksymowych W. New therapies for ankylosing spondylitis: etanercept, thalidomide, and pamidronate. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(3):481-94, viii.
6. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136(12):896-907.
7. Toussiroit E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56(2):225-40.
8. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(3):205-12.
9. *PPS pharma publication*. Moncton (NB): Total Pricing Systems; 2004 Jan.
10. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. STN 103795 / 5123. *Etanercept for the treatment of ankylosing spondylitis. Applicant: Immunex, Inc.* [FDA briefing document]. Rockville (MD): The Center; 2003 May 27. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3967B2_02_FDA-Embrel.pdf (accessed 2003 Oct 21).
11. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346(18):1349-56.
12. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2112-7.
14. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):561-4.



15. Cohen JS. Clinical and laboratory improvement in ankylosing spondylitis after treatment with etanercept: a case report. *J Clin Rheumatol* 2004;6(4):221-4.
16. Etanercept [Drugdex drug evaluations]. In: Hutchison TA, Shahan DR, editors. *DRUGDEX® system*. Greenwood Village (CO): MICROMEDEX (edition expires 12/2003); 2003.
17. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1356-63.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)