



numéro 8  
oct 1999

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### L'étanercept : Un agent de traitement de la polyarthrite rhumatoïde s'attaquant au facteur de nécrose tumorale (TNF)

#### La technologie

L'étanercept (Enbrel<sup>MC</sup>, Immunex, Seattle, Washington), un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF), est le premier d'une nouvelle classe de médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde obtenus par des techniques de génie génétique et connus sous le nom de modificateurs de la réponse biologique<sup>1,2</sup>. L'étanercept est fabriqué par la Immunex Corporation, qui la commercialise en Amérique du Nord conjointement avec les Wyeth-Ayerst Laboratories, sous la marque de commerce «Enbrel»<sup>3</sup>.

Dans les articulations enflammées, le TNF, une cytokine d'origine naturelle, se fixe à la surface des cellules du système immunitaire<sup>4</sup>. La fixation du TNF aux cellules déclenche la production d'agents inflammatoires qui entraînent la destruction des articulations et l'installation du phénomène de polyarthrite rhumatoïde<sup>4,5</sup>. Dans les organismes sains, la régulation du TNF se fait par l'entremise de molécules qui portent le nom de «récepteurs solubles du TNF»<sup>5</sup>. L'étanercept est une molécule recombinante fusionnant le récepteur p75 humain du TNF au fragment Fc de l'immunoglobuline humaine G1<sup>6</sup>. La protéine résultante imite l'action des récepteurs solubles du TNF et se lie au TNF, ce qui bloque le processus de production d'agents inflammatoires<sup>6</sup>. Administré par injection sous-cutanée, l'étanercept neutralise l'inflammation médiée par le TNF, ce qui se traduit par une atténuation des symptômes de l'arthrite lorsque celle-ci est marquée<sup>7</sup>.

#### Stade de la réglementation

Le 2 novembre 1998, le Centre for Biologics Evaluation and Research de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé Enbrel<sup>MC</sup> en tant qu'agent visant à atténuer les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde modérément ou fortement active<sup>1</sup>. En date du 10 septembre 1999, l'étanercept n'avait toujours pas été approuvé au Canada<sup>8</sup>.

#### Groupe cible

La polyarthrite rhumatoïde est une affection auto-immune chronique et progressive qui affecte tout l'organisme. Elle se caractérise par une inflammation symétrique des membranes synoviales pouvant entraîner une détérioration du cartilage, de l'os, des tendons et des ligaments, ainsi qu'une inflammation des organes internes. La polyarthrite rhumatoïde atteint environ 293 000 Canadiens, soit environ 1 personne sur 100<sup>9</sup>. Elle peut frapper des personnes de toutes les races ou ethnies et de tous les âges; elle survient fréquemment entre 25 et 40 ans, et deux à trois fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes<sup>9</sup>. De nombreux patients doivent interrompre des traitements qu'ils avaient entrepris contre cette affection en raison d'effets toxiques ou d'un manque d'efficacité de ces traitements. L'étanercept a été approuvé en tant qu'agent visant à atténuer les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde<sup>1</sup> et de l'arthrite juvénile polyarticulaire<sup>10</sup> modérément ou fortement actives chez les personnes qui ne répondent pas adéquatement à un ou à plusieurs agents modificateurs de l'évolution de la maladie (DMARD).

## Traitements actuels

Les traitements actuels de la polyarthrite rhumatoïde font appel aux modifications du mode de vie visant à préserver la mobilité des articulations, aux médicaments permettant de réduire l'inflammation et de retarder la progression de la maladie, ainsi qu'aux interventions chirurgicales destinées à améliorer la fonction articulaire<sup>9</sup>. Lorsque la maladie est active, le repos peut permettre de réduire l'inflammation; entre les poussées de polyarthrite, l'exercice est un facteur important de maintien général de la mobilité et de la force<sup>11</sup>.

Les agents classiques du traitement de base de la polyarthrite rhumatoïde sont les AINS, qui incluent l'aspirine, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxen<sup>12</sup>. Bien que le choix de l'agent de traitement de deuxième intention se fasse selon les préférences du médecin et de son patient, une méta-analyse des DMARD sur le marché semble indiquer que dans les premiers stades, les antipaludiques tels que le méthotrexate, la sulfasalazine, les sels d'or, la cyclosporine et la pénicillamine sont les agents les plus efficaces pour maîtriser l'inflammation<sup>13</sup>. Les corticostéroïdes, y compris la prednisone et la méthylprednisone, sont réservés au traitement de la maladie active ne répondant pas aux AINS ni aux DMARD<sup>12</sup>.

Les interventions chirurgicales pouvant être réalisées comprennent la mise en place d'une prothèse, la reconstruction des tendons et la synovectomie. La mise en place d'une prothèse constitue l'intervention la plus fréquemment effectuée dans les cas de polyarthrite rhumatoïde. Il peut cependant arriver qu'on doive remplacer une articulation prothétique. La reconstruction des tendons et l'exérèse de la synoviale sont fréquemment employées pour restaurer le fonctionnement manuel<sup>11</sup>.

## Coût potentiel et la posologie

Enbrel<sup>MC</sup> est conditionné dans des boîtes de quatre trousse d'administration, chaque trousse contenant un flacon à usage unique de 25 mg d'éta nercept et 1 mL d'eau stérile bactériostatique pour injection<sup>7</sup>.

L'éta nercept peut être administré par le patient lui-même, après qu'il aura reçu les directives nécessaires et qu'il aura d'abord été supervisé par un professionnel de la santé qualifié. Les patients doivent consulter leur médecin et leur pharmacien fréquemment au sujet des techniques adéquates d'injection et de la réponse au traitement<sup>6</sup>.

La posologie recommandée chez les adultes pour traiter la polyarthrite rhumatoïde est de 25 mg d'éta nercept administrés par injection sous-cutanée deux fois par semaine<sup>7</sup>. Pour ce qui est de l'arthrite juvénile, la posologie demeure incertaine; la phase ouverte d'une étude en deux parties traitant du sujet semble toutefois indiquer que l'administration de 0,4 mg/kg deux fois par semaine pendant trois mois serait adéquate<sup>7</sup>. Aux États-Unis, l'observation de la posologie recommandée chez l'adulte entraîne des coûts de 10 400 \$US par année pour une personne<sup>14</sup>.

## Taux prévu d'utilisation

L'administration de l'éta nercept par injection sous-cutanée, par rapport à la prise de médicaments par voie orale, peut se révéler difficile pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde manquant de dextérité manuelle. Ce mode d'administration peut limiter l'utilisation de l'éta nercept et placer une responsabilité accrue sur les épaules des membres de la famille et des professionnels de la santé qui se retrouvent à devoir administrer le produit pour les patients.

L'éta nercept pourrait être approuvé pour de nouvelles utilisations, selon l'évolution des recherches. Le 27 mai dernier, six mois après l'approbation initiale du produit, celui-ci a été approuvé pour le traitement de l'arthrite juvénile polyarticulaire<sup>10</sup>. Des essais sont actuellement menés dans le but de déterminer les effets de l'éta nercept sur la maladie arthritique à ses premiers stades. D'autres études visant à explorer la valeur thérapeutique de l'éta nercept dans le traitement de diverses affections comprenant une composante inflammatoire telles que l'insuffisance cardiaque, la granulomatose de Wegener et l'endométriose sont également en cours.

## Activités dans le domaine

Parmi les agents prometteurs pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, on retrouve l'ABX-IL8<sup>15</sup> et le MDX-CD4<sup>16</sup>, d'autres modificateurs de la réponse biologique, qui ont respectivement pour cible l'interleukine 8 et les cellules CD4, des médiateurs de l'inflammation. Parmi les solutions de rechange aux AINS dans le traitement de première intention, on retrouve le célécoxib (Celebrex<sup>MC</sup>, Searle), un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) approuvé au Canada en avril dernier<sup>8</sup>, et le rofécoxib (Vioxx<sup>MC</sup>, Merck Frosst), en voie d'homologation par Santé Canada<sup>17</sup>. Il existe également un petit appareil permettant de retirer les complexes immuns et les antigènes du sang par aphérèse, le ProSORBA<sup>MD</sup> de Cypress Bioscience Inc.<sup>18</sup>

En septembre 1998, la FDA a approuvé l'utilisation du leflunomide (Arava<sup>MD</sup>, Hoechst Marion Roussel) comme premier agent peroral de ralentissement de la progression de la polyarthrite rhumatoïde active<sup>19</sup>. La posologie recommandée chez l'adulte pour ce DMARD dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de 20 mg une fois par jour, ce qui représente un coût annuel approximatif de 2 940 \$US<sup>14</sup>. Dans le cadre d'un essai multicentrique de six mois mené à double insu avec répartition aléatoire des sujets auprès de 358 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'atténuation des symptômes a atteint 20 % chez 56 % des sujets traités à l'aide du leflunomide<sup>20</sup>. Le leflunomide demeure longtemps dans l'organisme et n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les personnes souffrant d'une affection hépatique.

L'infliximab, un anticorps monoclonal anti-TNF (Remicade<sup>MC</sup>, Centocor) a été approuvé en août 1998 aux États-Unis pour le traitement de la maladie de Crohn par le Center for Biologics Evaluation and Research<sup>21</sup>. On en est présentement aux essais de phase III d'évaluation de l'utilisation de ce médicament en association avec le méthotrexate pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

## Évaluation des données

L'innocuité et l'efficacité de l'étaNERCEPT ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques d'une durée de six mois contrôlés par placebo et menés à double insu avec répartition aléatoire des sujets (tableau 1). Dans l'un des essais, 234 personnes qui souffraient de polyarthrite rhumatoïde et dont la maladie ne répondait pas adéquatement aux DMARD ont été réparties au hasard en trois groupes de traitement; ces patients ont reçu de l'étaNERCEPT - dose de 25 mg ou de 10 mg - ou encore un placebo par injection sous-cutanée deux fois par semaine<sup>22</sup>. Les patients étaient à 70 % des femmes; leur âge moyen était de 52 ans, ils souffraient de polyarthrite rhumatoïde en moyenne depuis 12 ans, et ils montraient plus de 12 articulations sensibles et plus de 10 articulations tuméfiées. Dans 90 % des cas, ils avaient déjà pris du méthotrexate et ont fait l'objet d'une période de repos thérapeutique de un mois à l'égard de cet agent avant d'entreprendre l'étude.

Les principaux paramètres d'efficacité mesurés étaient les pourcentages de patients présentant une atténuation de 20 % et de 50 % de l'activité polyarthritique rhumatoïde après six mois. Selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), une atténuation de 20 % correspond à une diminution de 20 % du nombre d'articulations sensibles ou tuméfiées jumelée à une amélioration pour trois des facteurs suivants : évaluations globales du patient et du médecin, douleur, incapacité, et taux de réactifs de la phase aiguë<sup>24</sup>.

Par comparaison aux patients qui avaient reçu un placebo, les patients traités à l'étaNERCEPT ont montré une amélioration notable pour tous les paramètres de mesure de l'activité polyarthritique rhumatoïde. En tout, 59 % et 51 %, respectivement, des patients traités aux doses d'étaNERCEPT de 25 mg et de 10 mg ont vu leur état s'améliorer d'au moins 20 % selon les critères de l'ACR; 40 % et 24 %, respectivement, des patients de ces mêmes groupes ont vu leur état s'améliorer d'au moins 50 %. Pour ce qui est des patients qui avaient reçu un placebo, ils ont vu leur état s'améliorer d'au moins 20 % dans 11 % des cas, et d'au moins 50 % dans 5 % des cas. On a également observé une amélioration d'au moins 70 % chez 15 % et chez 9 %, respectivement, des

**Tableau 1 : Étanercept - Résultats des essais cliniques**

Essai clinique	Nbre de patients avec PR active	Traitement	% de patients chez qui la réponse - critères de l'ACR - a atteint :			% de réduction du nbre moyen d'articulations sensibles	Réaction au point d'injection	Anticorps anti-ADN bicaténaire
			20%	50%	70%			
Moreland et al <sup>22</sup> <b>n<sub>T</sub>=234</b>	n = 78	E (25 mg)	59	40	15	56 %	49 %	4 %
	n = 76	E (10 mg)	51	24	9	44 %	43 %	9 %
	n = 80	P	11	5	1	6 %	13 %	1 %
Weinblatt et al <sup>23</sup> <b>n<sub>T</sub>=89</b>	n = 59	M + E (25 mg)	71	39	15	75 %	42 %	7 %
	n = 30	M + P	27	3	0	39 %	7 %	3 %

PR = polyarthrite rhumatoïde  
M = méthotrexate

ACR = American College of Rheumatology  
P = placebo

E = étanercept

patients traités aux doses d'étanercept de 25 mg et de 10 mg, et chez 1 %, seulement, des patients qui avaient reçu un placebo; ce degré d'amélioration de 70 % n'avait toutefois pas été prospectivement défini comme un paramètre d'efficacité. Le nombre moyen d'articulations sensibles a été réduit de 56 % et de 44 %, respectivement, chez les patients qui avaient reçu les doses de 25 mg et de 10 mg d'étanercept, alors qu'il a été réduit de 6 % chez les patients qui avaient pris le placebo<sup>22</sup>.

Une seconde étude menée auprès de 89 personnes qui présentaient une polyarthrite rhumatoïde active a permis de constater que l'ajout de l'étanercept au méthotrexate entraînait une atténuation notable de l'activité pathologique pour tous les paramètres de mesure<sup>23</sup>. Des patients qui ne répondaient pas adéquatement à l'administration d'une dose hebdomadaire stable de 15 à 25 mg de méthotrexate ont été répartis aléatoirement en deux groupes et ont ainsi reçu 25 mg d'étanercept ou un placebo par voie sous-cutanée deux fois par semaine, tout en poursuivant leur traitement au méthotrexate. Parmi les patients qui avaient reçu de l'étanercept en plus du méthotrexate, 71 % ont atteint une réponse de 20 %; 39 %, une réponse de 50 %, et 15 %, une réponse de 70 %. Quant aux patients qui avaient reçu un placebo en plus du méthotrexate, seuls 27 % et 3 % d'entre eux, respectivement, ont atteint des réponses de 20 % et de 50 %. Les patients traités avec l'association d'étanercept et de méthotrexate présentaient après le traitement un nombre médian de sept articulations sensibles et de

six articulations tuméfiées; les chiffres s'établissaient à 17 et à 11 articulations, respectivement, pour les patients qui avaient reçu un placebo en plus du méthotrexate<sup>23</sup>.

On a également pu constater que l'étanercept se révélait bénéfique dans les cas d'arthrite juvénile polyarticulaire réfractaires au méthotrexate. Au cours de la phase ouverte d'un essai en deux parties, 69 jeunes patients âgés entre quatre et 17 ans qui souffraient de polyarthrite rhumatoïde ont reçu de l'étanercept à raison de 0,4 mg/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Parmi les 54 patients pour lesquels on disposait des données pour trois mois, 76 % ont vu leurs symptômes s'atténuer de 30 %<sup>7</sup>.

## Effets indésirables

L'effet indésirable survenu le plus fréquemment lors de l'emploi de l'étanercept était une réaction légère au point d'injection. Ce genre de réaction est survenu chez 49 % des patients traités à la dose de 25 mg d'étanercept<sup>22</sup>, et chez 42 % des patients traités à la fois à l'aide de l'étanercept et du méthotrexate (tableau 1)<sup>23</sup>. Dans la plupart des cas, la réaction est survenue à cinq reprises ou moins au cours de l'étude<sup>22,23</sup>. Par contre, seulement 13 % des patients qui recevaient un placebo<sup>22</sup> et 7 % de ceux qui recevaient un placebo et du méthotrexate<sup>23</sup> ont connu des réactions au point d'injection. Parmi les autres effets indésirables du traitement à



l'étanercept, on retrouvait les céphalées, la sinusite, la rhinite et la diarrhée<sup>22</sup>.

Les affections malignes (~ 0,94 %) <sup>7</sup> et les infections (~ 0,12 %) <sup>11</sup> constituaient les effets indésirables graves les plus fréquemment observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux essais contrôlés et aux essais ouverts sur l'étanercept. Des douleurs abdominales (17 %) et des vomissements (14,5 %) ont été signalés dans le cas de l'arthrite juvénile. Il est recommandé de s'assurer que les enfants qui doivent recevoir de l'étanercept sont à jour dans leur calendrier de vaccination; deux enfants traités à cet agent ont en effet souffert de varicelle<sup>7</sup>. La plupart des patients ont obtenu des résultats négatifs aux tests de détection d'autoanticorps (tableau 1); cependant, on n'a pas encore déterminé les conséquences d'un traitement à long terme à l'étanercept sur la fertilité, ni quels sont les risques que celui-ci provoque des maladies auto-immunes ou des affections malignes<sup>7</sup>.

Cinq mois après l'approbation de l'étanercept aux États-Unis, on avait relevé 30 cas d'infection grave sur un nombre estimé d'environ 25 000 patients (~ 0,1 %) traités à cet agent<sup>11</sup>. On comptait plusieurs cas de septicémie, qui avaient été suivis du décès pour six patients, décès survenu de six à 16 semaines après l'instauration du traitement. Dans de nombreux de ces cas d'importance, les patients présentaient déjà une infection chronique ou récurrente, un diabète sucré, une insuffisance cardiaque ou une autre affection les prédisposant à l'infection. La FDA a donc émis une mise en garde dans laquelle elle précisait qu'il ne fallait pas administrer d'étanercept aux personnes présentant une infection active, chronique ou localisée, des antécédents d'infection récurrente ou encore une affection sous-jacente les prédisposant à l'infection<sup>11</sup>. Les patients chez qui une nouvelle infection survient alors qu'ils prennent de l'étanercept doivent être surveillés de près; dans les cas d'infection grave ou de septicémie, le traitement doit être interrompu<sup>12</sup>.

## Questions d'implantation

Les faits analysés dans le présent bulletin proviennent principalement de deux essais cliniques<sup>22,23</sup> menés auprès d'un nombre limité de

patients, et font référence à l'innocuité et à l'efficacité à court terme de l'étanercept. Des études à plus long terme seraient nécessaires pour mieux établir l'efficacité d'un traitement à l'étanercept, mais les essais à long terme contrôlés par placebo portant sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont généralement considérés comme non conformes à l'éthique médicale<sup>27</sup>.

Il serait nécessaire de disposer de données cliniques et économiques pour le Canada comparant l'emploi du méthotrexate et de l'étanercept en monothérapie à l'emploi de ces agents en association avant de pouvoir émettre des prédictions d'efficacité éclairées pour notre système de soins de santé. Bien que les coûts de traitement directs soient élevés, si l'étanercept permet de mieux maîtriser la maladie que ne le font les agents actuels ou encore de la maîtriser plus tôt dans sa progression, son efficacité pourrait se révéler supérieure à celle de ces agents. Des facteurs tels que le moment du traitement initial, les effets indésirables et la possibilité qu'un tel agent anti-TNF puisse réduire les défenses du patient contre les infections et les affections malignes doivent également être pris en considération pour que l'analyse soit complète.

## Références

1. U.S. Dept. of Health and Human Resources. Food and Drug Administration. **[Product approval letter to Immunex Corporation for Etanercept, Nov. 2, 1998]**. Site web : URL: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/etanimm110298L.pdf>.
2. American Home Products-News and Announcements. **Wyeth Ayerst Enbrel™ receives FDA approval for treatment of rheumatoid arthritis**. Site web : URL: [http://www.ahp.com/releases/wa\\_110298.htm](http://www.ahp.com/releases/wa_110298.htm).
3. U.S. Dept. of Health and Human Services. Food and Drug Administration. HHS News, P98-35, Nov. 2, 1998. **First biotechnology product for arthritis approved** [press release]. Site web : URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00663.html>.
4. Saxne T et al. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. **Arthritis Rheum** 1988; 31 (8) : 1041-45.
5. Feldmann M et al. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. **Ann Rev Immunol** 1996; 14 : 397-440.

6. [Enbrel (etanercept) product information]. Site web : URL: <http://www.enbrelinfo.com/patient/html/patpi.htm>.
7. [Package label. Enbrel™ (etanercept), 0311-00, Nov., 1998] Seattle, Wash.: Immunex Corp. Site web : URL: <http://www.fda.gov/cber/label/etanimm1002981b.pdf>.
8. Health Canada. Health Protection Branch. Therapeutic Products Programme. **Notices of Compliance(NOC): Drugs.** Site web : URL: [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/noc\\_drugs.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/noc_drugs.html).
9. The Arthritis Society. [Information about rheumatoid arthritis]. Site web : URL : <http://www.arthritis.ca:80/types/rheum.html>.
10. U.S. Dept of Health and Human Services. Food and Drug Administration. [Letter to Immunex Corp. to include polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis, 98-1296, May 27, 1999]. Site web : URL: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/etanimm052799L.pdf>.
11. [U.S. National Institutes of Health]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. **Handout on health : rheumatoid arthritis.** Site web : URL : [http://pharminfo.com/disease/ra/ra\\_handout.html](http://pharminfo.com/disease/ra/ra_handout.html).
12. Young LY et al., editors. **Applied therapeutics.** 6th ed. Vancouver (WA): Applied Therapeutics, Inc.;1995.
13. Suarez-Almazor ME et al. **Cyclosporine for rheumatoid arthritis.** In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Library 1999(3),CD 1. Oxford, England: Cochrane Collaboration & Update Software.
14. Cooksey LJ. Enbrel: a TNF-receptor blocker for treating patients with refractory rheumatoid arthritis. **Formulary** 1999; 34: 211-14, 219.
15. **Abgenix initiates phase I clinical trial with AbX-IL8 in rheumatoid arthritis patients. Study represents second potential clinical indication for ABX-IL8.** Site web: URL: <http://www.newspage.com>.
16. **Medarex's first fully human antibody product enters rheumatoid arthritis trial.** Site web : URL: <http://www.newspage.com>. [archives]
17. **Vioxx to get fast-track review for arthritis in Canada.** Site web : URL : <http://www.pslgroup.com:80/dg/f5202.htm>.
18. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. [Approval letter for **Prosorba® column, Mar. 15, 1999**]. Site web : URL: [www.fda.gov/cdrh/pdf/p850020s011a.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p850020s011a.pdf).
19. U.S. Dept. of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. FDA talk paper. **FDA approves Arava for arthritis treatment, T98-54, Sept. 11, 1998.** Site web : URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00897.html>.
20. Smolen JS et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis. **Lancet** 1999;353:259-66.
21. U.S. Dept. of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. [Product approval information: letter to Centocor Inc. for **Infliximab, 98-0012, Aug. 24, 1998**]. Site web : URL: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/inflcen082498L.pdf>.
22. Moreland LW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med** 1999;130(6):478-86.
23. Weinblatt ME et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **New Engl J Med** 1999;340(4):253-259.
24. Felson DT et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1995; 38 (6) : 727-35.
25. U.S. Dept. of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. FDA Talk Paper. **New warning for arthritis drug, Enbrel, T99-22, May 12, 1999.** Site web : URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANSWERS/ANS00954.html>.
26. U.S. [Health and Human Services Dept]. Food and Drug Administration. **Retyped text of a letter from Immunex Corporation. Important Drug Warning, May 10, 1999.** Site web : URL: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999/enbrel.htm>.
27. Stein CM et al. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. **Lancet** 1999; 353(9150): 400-03.

Ce résumé a été préparé par Lynda McGahan.  
*Commentaire ou demande à l'auteur sont les bienvenus (adresse électronique : [lyndam@ccohta.ca](mailto:lyndam@ccohta.ca)).*

Des exemplaires additionnels peuvent être obtenus par courrier électronique auprès de l'OCSETS : [pubs@ccohta.ca](mailto:pubs@ccohta.ca)

ou à partir de notre site Web : <http://www.ccohta.ca>