

**Aux Prescripteurs
et Pharmaciens hospitaliers**

Puteaux, le 4 février 2003

**OBJET : INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE
RISQUE ACCRU D'INFECTIONS GRAVES ET DE NEUTROPENIES CHEZ LES PATIENTS
TRAITES SIMULTANEMENT PAR L'ANAKINRA ET ENBREL (ETANERCEPT).**

Cher Confrère,

Cette lettre est destinée à vous communiquer une nouvelle information importante de pharmacovigilance concernant l'association d'Enbrel (etanercept)¹ et de l'anakinra.

Dans un essai clinique récent, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités simultanément par l'anakinra et Enbrel, ont présenté une incidence plus élevée d'infections graves et de neutropénies comparés aux patients recevant Enbrel seul, ou l'anakinra seul lors d'essais antérieurs.

Aucun bénéfice thérapeutique de l'association des deux traitements n'a été observé par rapport à Enbrel seul dans l'étude contrôlée.

Enbrel est un récepteur recombinant humain du facteur de nécrose tumorale (TNF) qui se lie au TNF et le rend biologiquement inactif. Enbrel est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). Enbrel est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez ces patients, Enbrel ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, mesurés par radiographie. Enbrel est indiqué dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Enbrel est également indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux anti-rhumatismaux de fond antérieurs.

.../...

L'essai clinique mentionné ci-dessus était un essai contrôlé randomisé de 24 semaines, mené chez 242 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde jamais traités auparavant par thérapie biologique et qui prenaient du méthotrexate en traitement de fond. Le but de l'essai était de comparer l'efficacité et la sécurité d'Enbrel seul à la dose de 25 mg deux fois par semaine, à

Wyeth-Lederlé

80, avenue du Général de Gaulle – Puteaux – 92031 Paris la Défense cedex – Tél. 33 (0)1 41 02 70 00 – Fax 33 (0)1 41 02 70 10
Siège social – 20, rue RobertNau – 41000 BLOIS – S.A.S. au capital de 138 280 000 € - RCS BLOIS 572 017 499 – SIRET 572 017 499 00128 – APE 244 C - TVA FR 95 572 017 499

l'association Enbrel plus anakinra 100 mg par jour. Les résultats de cette étude ont montré une incidence d'infections graves de 7 % et la survenue de neutropénies dans le groupe traité par l'association. L'incidence des infections et des neutropénies a été plus élevée que dans le groupe Enbrel seul. De tels résultats ont également été observés dans un autre essai en ouvert d'efficacité réduit dans lequel l'anakinra était administré à des patients déjà traités par Enbrel². Aucun bénéfice thérapeutique de l'association des deux traitements n'a été observé par rapport à Enbrel seul dans l'étude contrôlée³.

Après analyse des données ci-dessus, Wyeth souhaite attirer l'attention sur les points suivants :

- L'administration simultanée d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas une indication approuvée d'Enbrel.
- L'administration simultanée d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à un risque accru d'infections graves, à un risque accru de neutropénies, sans bénéfice supplémentaire par rapport à Enbrel seul. Ainsi, l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée.

Cette information sera intégrée au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Nous vous remercions de bien vouloir déclarer tout effet indésirable dont vous aurez eu connaissance aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont la liste figure dans les premières pages du dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

Nous vous remercions pour toute l'attention que vous portez à notre produit, et nous vous prions de croire, Cher Confrère, à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Monsieur Georges FRANCE
Pharmacien Responsable
Directeur Général

Docteur Robert TETELBOUM
Directeur Médical

¹ La Commission Européenne a accordé le 3 février 2000 une autorisation de mise sur le marché pour l'Union Européenne à Wyeth Europa Ltd., Royaume-Uni, pour la spécialité pharmaceutique Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable, contenant le principe actif etanercept. Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable est disponible dans tous les Etats-Membres.

² Safety of Combination Therapy with Anakinra and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR 2001 M Schiff, K Bulpitt, A Weaver, M Genovese, et al. Thousand Oaks, Los Angeles, Stanford, Denver, Dallas, Birmingham, Boston and Grand Rapids

³ Données internes d'Amgen Inc.