



COMMUNIQUEES DE PRESSE

10 novembre 2000

Objet : ENBREL® (etanercept) / Atteintes hématologiques et atteintes démyélinisantes

Des cas d'atteintes hématologiques (à type de pancytopénies et d'aplasies médullaires) dont certaines d'évolution fatale et des cas d'atteintes démyélinisantes (à type de scléroses en plaques, de myélites et de névrites optiques) ont été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par Enbrel® (etanercept)(1).

Enbrel® est un inhibiteur compétitif de la liaison du facteur nécrosant des tumeurs (TNF)(1) à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

En France, Enbrel® est utilisé uniquement dans le cadre d'*Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives délivrées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)*. Il s'adresse aux formes les plus sévères et les plus actives de PR et aux arthrites chroniques juvéniles, résistantes à au moins 3 traitements de fond classiques y compris le méthotrexate.

Depuis sa commercialisation aux Etats-Unis, environ 80 000 patients ont été traités avec Enbrel® ; mais seulement 5 500 patients sont traités par ce médicament dans l'Union européenne, selon un usage compassionnel.

ATTEINTES HEMATOLOGIQUES

Dix observations d'atteintes hématologiques graves (3 cas d'aplasie médullaire et 7 cas de pancytopénie) ont été rapportées dans le monde depuis la commercialisation d'Enbrel®. Cinq de ces 10 cas ont eu une évolution fatale, en rapport avec un sepsis. Dans la majorité de ces cas, une relation chronologique entre le début du traitement par etanercept et la survenue des atteintes hématologiques (2 semaines à 5 mois) a été observée. La commercialisation récente d'Enbrel® et une expérience clinique encore limitée ne permettent pas d'exclure un délai de survenue plus long. Une exposition récente ou concomitante à des traitements de la PR, pour lesquels une myélotoxicité est suspectée ou connue tels que le méthotrexate, le léflunomide, le 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide et l'azathioprine, a été notée chez certains patients ayant développé une pancytopénie. Certains patients ne présentaient pas d'antécédents de pathologies hématologiques.

En raison de la gravité de ces observations, les laboratoires Wyeth-Lederlé ont modifié, sous le contrôle de l'Administration, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (rubriques " Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi " et " Effets indésirables ") et la Notice (rubriques " prendre des précautions particulières avec Enbrel " et " Quels sont les effets indésirables éventuels ") afin d'attirer l'attention sur les points suivants :

- De rares cas de pancytopénie (moins de 1 cas pour 1000 patients traités) et de très rares cas d'aplasie médullaire (moins de 1 cas pour 10 000 patients traités), dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel® .
- Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel® ayant des antécédents d'atteintes hématologiques.
- Tous les patients traités par Enbrel® doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (fièvre persistante, douleur pharyngée, ecchymose, saignement, pâleur).
- Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération formule sanguine et une numération des plaquettes doivent être pratiqués en urgence.

Si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel® doit être arrêté.

ATTEINTES DEMYELINISANTES

Quatorze cas d'atteintes démyélinisantes ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel® . La relation de causalité entre la survenue de ces atteintes et l'administration d'Enbrel® n'est pas clairement établie ; cependant, dans certains cas, la chronologie des événements suggère une relation entre l'administration du traitement et la survenue d'une atteinte démyélinisante. De plus, bien que les données concernant l'utilisation d'Enbrel® chez les patients souffrant d'une maladie démyélinisante soient limitées, 2 essais cliniques chargés d'évaluer l'intérêt d'inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNF) dans le traitement des maladies démyélinisantes ont mis en évidence une aggravation de la maladie chez les patients traités(2),(3).

En conséquence :

- **Il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer particulièrement le rapport bénéfice-risque avant toute instauration d'un traitement par Enbrel® chez les patients ayant des antécédents d'atteintes démyélinisantes et chez les patients ayant développé récemment une atteinte démyélinisante du système nerveux central.**
- **Les patients traités ou susceptibles d'être traités par Enbrel® et préalablement atteints d'une maladie démyélinisante (à type de sclérose en plaques, myélite, névrite optique) doivent en informer leur médecin.**

Les rubriques " Mises en garde et Précautions d'emploi " et " Effets indésirables " du RCP d'Enbrel® sont en cours de modification, sous le contrôle de l'Administration, afin de faire apparaître ces informations

Un communiqué est également disponible sur le site de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) : <http://www.eudra.org/emea.html>

(1) Le 3 février 2000, la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché, à Wyeth Europa Ltd, valable dans toute l'Union européenne, pour le médicament Enbrel® 25 mg poudre et solvant pour solution injectable qui contient de l'etanercept.

(2) Van Oosten BW, Barkhof F, Truen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody CA2. Neurology 1996 ; 47 : 1531-4.

(3) Arnason BGW, et al. (Inercept Multiple Sclerosis Group). TNF neutralization in MS : Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology 1999 ; 53 : 457-65.

Les données figurant dans HosmaT sont présentées uniquement pour faciliter l'accès des professionnels à l'information essentielle.
Aux fins d'interprétation et d'application, seule fait foi la publication de l'AFSSAPS.

<http://www.hosmat.fr>