



5 février 2003

Risque accru d'infections graves et de neutropénies chez les patients traités simultanément par Kineret® (anakinra) et Enbrel® (etanercept)

L'Agence Européenne d'Evaluation du Médicament (EMA) et son comité scientifique (CPMP) ont été informés d'une nouvelle information importante de sécurité concernant l'usage simultané de Kineret® (anakinra) et d'Enbrel® (etanercept). Dans un essai clinique terminé récemment, mis en place par Amgen Inc., des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et recevant simultanément Kineret® et Enbrel® ont présenté une incidence supérieure d'infections graves et de neutropénies par rapport aux patients traités par Enbrel® seul. Cette incidence était également plus élevée que celle observée lors des précédents essais cliniques menés avec Kineret® seul.

- **Kineret®** (anakinra(1)) est une forme recombinante, non-glycosylée, de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine (IL-1 ra). Il est indiqué dans le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

- **Enbrel®** (etanercept(2)) est un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha). Enbrel® est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte, l'arthrite chronique juvénile chez l'enfant (4-17 ans) et le rhumatisme psoriasique actif et progressif de l'adulte en cas de réponse inappropriée aux anti-rhumatismaux de fond (DMARDs). Enbrel® est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et sévère de l'adulte non traité au préalable par méthotrexate.

L'utilisation simultanée de Kineret® et d'Enbrel® n'est pas autorisée.

Un essai clinique randomisé contrôlé de 24 semaines a été mené chez 242 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde non traités au préalable par d'autres agents biologiques et recevant en traitement de fond du méthotrexate. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'Enbrel® seul, à la dose de 25 mg, 2 fois par semaine à l'association d'Enbrel® et Kineret® à la dose de 100 mg par jour. Les résultats de cette étude ont montré une incidence d'infections graves de 7% et l'apparition de neutropénies dans le groupe combiné. L'incidence d'infections et de neutropénies était plus élevée que dans le groupe Enbrel® seul ou que dans le groupe Kineret® seul lors des précédents essais cliniques. Ces données ont également été observées dans une autre étude ouverte à effectif réduit où anakinra était associé à Enbrel®. Aucun bénéfice thérapeutique de

l'association par rapport à l'étanercept seul n'a été observé dans l'étude contrôlée. Les données ci-dessus ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de chacun des produits lorsqu'ils sont utilisés séparément.

L'EMA souhaite apporter l'information suivante importante aux médecins :

- L'administration simultanée d'Enbrel® et de Kineret® n'est pas une indication autorisée, ni pour Kineret® , ni pour Enbrel® .
- L'administration simultanée d'Enbrel® et de Kineret® a été associée à un risque accru d'infections graves, un risque accru de neutropénies et aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire comparé à Enbrel® seul. Par conséquent, l'administration simultanée d'Enbrel® et de Kineret® n'est pas recommandée.
- L'efficacité et la sécurité de Kineret® utilisé en association avec d'autres antagonistes du TNFalpha n'a pas été établie. De ce fait, leur utilisation simultanée n'est pas recommandée.

Information pour les patients :

Les patients recevant un traitement simultané de Kineret® et d'Enbrel® (ou autres antagonistes du TNFa) doivent contacter leur médecin traitant. Les modifications d'information d'Enbrel® et de Kineret® ont été approuvées par le CPMP le 23 Janvier 2002 dans le cadre d'une variation de type II variation (cf annexes 1 et 2). Les résumés des caractéristiques du produit révisés (SPCs) ont été transmis à la commission européenne pour approbation.

Information complémentaire de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) :

En France, Kineret n'est pas encore commercialisé. A ce jour, seuls des patients traités dans le cadre d'essais cliniques ont reçu l'anakinra.

- (1) Date de l'autorisation de mise sur le marché : 08 Mars 2002 – Titulaire : Amgen Europe B.V – Kineret® est commercialisé en Autriche, Danemark, Finlande, Allemagne, Grèce, Irlande, Pays Bas, Norvège, Portugal, Suisse et Royaume Uni.
- (2) Date l'autorisation de mise sur le marché : 03 Février 2000 – Titulaire : Wyeth Europa Ltd – Enbrel® est commercialisé en Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, **France**, Allemagne, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays Bas, Norvège, Portugal, Espagne, Suisse et Royaume Uni.

Contact : AFSSAPS Tél. 01 55 87 30 18 - Email : henriette.chaibriant@AFSSAPS.sante.fr

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>