

Adalimumab

Monographie sur la sécurité d'emploi

Ce livret contient des informations importantes concernant la sécurité d'emploi de l'adalimumab (Idacio®) ainsi que des conseils pour la réduction des risques.

Table des matières

1.0 Introduction	3
2.0 Principaux risques de sécurité associés aux anti-TNF	4
2.1 Infections graves	4
2.2 Tumeurs malignes	6
2.3 Maladies démyélinisantes	7
2.4 Insuffisance cardiaque congestive	7

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les effets/événements indésirables doivent être déclarés à Fresenius Kabi à l'adresse pharmacovigilance.fkf@fresenius-kabi.com

Afin de contribuer au suivi et à la traçabilité de tous les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires, il est recommandé de consigner et d'utiliser le nom de marque et le numéro de lot lors de la déclaration d'événements indésirables.

1.0 Introduction

Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) apportent un bénéfice significatif chez de nombreux patients atteints de maladies auto-immunes. Il faut néanmoins garder à l'esprit qu'il existe un risque de survenue d'effets indésirables associés aux anti-TNF, ce qui souligne la nécessité de vous fournir des outils pour informer les patients de ces risques de la façon la plus claire possible afin d'optimiser leur sécurité et leur prise en charge. Cette monographie sur la sécurité d'emploi destinée aux médecins, conçue par Fresenius Kabi dans le cadre de son programme d'éducation relatif à la sécurité d'emploi de l'adalimumab, répond spécifiquement à ce besoin avec les trois objectifs suivants :

1. Informer les médecins des principaux risques associés à l'utilisation des anti-TNF, dont fait partie l'adalimumab
2. Aider les médecins au dépistage et à la surveillance des patients traités par anti-TNF
3. Fournir aux médecins un outil pour les aider à conseiller les patients à propos des risques associés aux anti-TNF et de l'importance de signaler tout signe ou symptôme d'effet indésirable dès leur apparition

L'adalimumab est utilisé dans les essais cliniques depuis plus de 15 ans et est disponible sur le marché depuis plus de 8 ans, ce qui signifie qu'il dispose d'un profil de tolérance bien établi dans de multiples indications. Il s'agit d'un médicament biologique produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression au sein de cellules de mammifère. L'adalimumab se compose d'un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobine (IgG1), créé à l'aide de la technologie « *phage display* » qui lui confère des régions variables de chaînes lourdes et légères totalement humaines, le dotant d'une spécificité pour le TNF humain, ainsi que des séquences de chaînes lourdes et de chaînes légères kappa d'IgG1 humaine. L'adalimumab se lie avec une affinité et spécificité élevées à la version soluble du TNF (TNF α), à l'exception de la lymphotoxine (TNF β). L'adalimumab est composé de 1 330 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

2.0 Principaux risques de sécurité associés aux

2.1 Infections graves

Les patients traités par anti-TNF ont un risque accru de développer des infections graves, notamment des diverticulites et des infections opportunistes (tuberculose, infections fongiques invasives, infections parasitaires et légionellose). Ce type d'infections n'a pas été constaté uniformément chez tous les patients traités par anti-TNF, ce qui a entraîné des retards dans l'instauration du traitement approprié et parfois une issue fatale.

Dans les essais pivots contrôlés avec traitement par adalimumab chez l'adulte et l'enfant, l'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année chez les patients traités par adalimumab et de 0,03 par patient-année chez les patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris de rares infections d'issue fatale) ont été rapportées, dont des signalements de tuberculose (pulmonaire ou extrapulmonaire, c'est-à-dire disséminée) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus au cours des 8 premiers mois suivant le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente. Les autres infections graves observées dans les essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. La fréquence des infections graves chez les patients traités par adalimumab âgés de plus de 65 ans (3,5 %) était plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,45 %). Certains cas ont eu une issue fatale.

Recommandations en vue de réduire le risque d'infection grave avant le traitement par adalimumab :

1. Le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il envisage l'utilisation de l'adalimumab chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou présentant des maladies sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs. Une attention particulière doit être accordée au traitement des personnes âgées, qui ont un risque accru d'infection. Une altération de la fonction pulmonaire peut également augmenter le risque d'infections graves.
2. Le traitement par adalimumab ne doit pas être initié chez des patients présentant des infections actives, y compris des infections chroniques ou localisées, avant que celles-ci soient contrôlées.
3. Le traitement par adalimumab ne doit pas être initié chez des patients présentant des infections sévères, telles qu'un sepsis ou des infections opportunistes.
4. Tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou latente avant le traitement par adalimumab. Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des personnes atteintes de tuberculose active et des traitements immunosuppresseurs actuels et/ou antérieurs. Des tests de dépistage appropriés (par exemple test cutané à la tuberculine, test de détection de l'interféron gamma et radiographie thoracique) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de documenter la réalisation et les résultats de ces tests sur la Carte de surveillance du patient. Lors de la prescription, il est important de garder à l'esprit que le test cutané à la tuberculine peut donner des résultats faux-négatifs, notamment chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.
5. En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par adalimumab ne doit pas être initié.
6. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, la consultation d'un médecin expert dans le traitement de la tuberculose, doit être envisagée.

inhibiteurs du TNF

7. En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations locales doit être mise en œuvre avant le début du traitement par adalimumab.

8. Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'initiation du traitement par adalimumab chez les patients ayant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage de la tuberculose négatif, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, chez qui l'administration d'un traitement antituberculeux approprié ne peut être confirmée.

9. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par adalimumab doivent être pris en considération avant l'initiation du traitement.

10. Chez les enfants, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant le début du traitement par adalimumab.

11. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les cinq mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

12. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister toute infection, notamment la tuberculose (avant), pendant et après le traitement par adalimumab. L'élimination totale de l'adalimumab présent dans l'organisme pouvant prendre jusqu'à quatre mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par adalimumab.

13. Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement ou perte de poids, fébricule, apathie) pendant ou après le traitement par adalimumab.

14. Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par adalimumab doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et d'un bilan diagnostique complet.

15. Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas de survenue d'une infection grave.

16. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'un sepsis, l'administration d'adalimumab doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

17. Chez les patients qui présentent des signes et symptômes, y compris de la fièvre, un malaise, une perte de poids, des sueurs, de la toux, une dyspnée et/ou des infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave, avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration d'adalimumab. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des infections fongiques invasives.

18. Les patients sous adalimumab peuvent recevoir des vaccins de façon concomitante mais pas de vaccins vivants.

2.0 Principaux risques de sécurité associés aux

2.2 Tumeurs malignes

Des patients sous traitement anti-TNF ont rapporté des tumeurs malignes, dont des lymphomes, des cancers cutanés non mélanocytaires, des mélanomes, des leucémies, des lymphomes T hépatospléniques et des carcinomes à cellules de Merkel.

Parmi les mesures contrôlées lors des essais cliniques sur les anti-TNF, un plus grand nombre de cas de tumeurs malignes, notamment de lymphomes, a été observé chez les patients traités par anti-TNF par rapport aux patients témoins. Dans le contexte de la pharmacovigilance après la commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients sous anti-TNF.

Il existe un risque global accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant une maladie inflammatoire hautement active de longue date, qui complique l'estimation du risque.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes traités par des anti-TNF, dont l'adalimumab, et environ la moitié de ces cas concernaient des lymphomes. Les autres cas regroupaient divers autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des tumeurs malignes rares généralement associées à un contexte d'immunosuppression.

De rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été identifiés après la commercialisation chez des patients traités par adalimumab. Il s'agit d'un type rare de lymphome à cellules T d'évolution très agressive et d'issue généralement fatale. Certains de ces lymphomes T hépatospléniques sont survenus chez de jeunes adultes recevant un traitement concomitant par adalimumab et azathioprine ou 6-mercaptopurine, qui sont utilisés dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Dans un essai clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, on a rapporté plus de cancers, surtout du poumon, ou de la tête et du cou, parmi les patients traités par infliximab comparativement aux patients du groupe témoin.

L'ensemble des patients avait des antécédents de tabagisme important.

Recommandations en vue de réduire le risque de tumeur maligne chez les patients traités par adalimumab :

1. Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents médicaux de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de traitement par psoralène + UV-A (puvathérapie), devront être examinés pour rechercher un cancer cutané non mélanocytaire avant et pendant le traitement par adalimumab.
2. Le risque potentiellement accru de lymphome T hépatosplénique sous traitement combiné d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine et d'adalimumab doit être pris en compte.
3. Des précautions doivent être prises lors de l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de cancer à cause d'un tabagisme important.
4. Des précautions supplémentaires doivent être prises si un traitement par adalimumab est envisagé chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par adalimumab est poursuivi après le développement d'un cancer.
5. Une recherche périodique de dysplasie doit être effectuée à intervalles réguliers avant le traitement et pendant toute la durée de la maladie chez tous les patients atteints de rectocolite hémorragique exposés à un risque accru de dysplasie ou de carcinome du côlon (par exemple, en cas de rectocolite hémorragique de longue date ou de cholangite sclérosante primitive) ou ayant des antécédents de dysplasie ou carcinome du côlon. Cette évaluation doit inclure une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de savoir si le traitement par adalimumab modifie le risque de dysplasie ou de cancer du côlon.

inhibiteurs du TNF

2.3 Maladies démyélinisantes

Les anti-TNF ont été associés dans de rares cas à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central, notamment de sclérose en plaques et névrite optique, et de maladie démyélinisante périphérique, notamment le syndrome de Guillain-Barré.

Les maladies démyélinisantes sont connues pour être associées à une uvéite intermédiaire. Dans le cadre de l'ensemble des programmes cliniques de l'adalimumab, le taux de maladies démyélinisantes était < 0,1 événement/100 patients-années. En ce qui concerne les programmes cliniques sur l'uvéite, ce taux était de 0,9 événement/100 patients-années.

Il a été observé que le taux de maladies démyélinisantes chez les patients atteints d'uvéite traités par adalimumab n'était pas plus élevé que celui attendu chez les patients atteints d'uvéite non traités par l'adalimumab. Il a également été constaté que l'incidence des maladies démyélinisantes et de la sclérose en plaques était la plus élevée dans le sous-type d'uvéite intermédiaire. Dans l'ensemble, les patients atteints d'uvéite intermédiaire ont un risque accru de développer une maladie démyélinisante, indépendamment du traitement biologique.

Afin de réduire le risque de maladie démyélinisante chez les patients traités par adalimumab :

- La prudence est recommandée aux prescripteurs envisageant l'utilisation d'adalimumab chez des patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique préexistante ou de survenue récente
- L'arrêt du traitement par adalimumab doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles
- Dans la mesure où l'uvéite intermédiaire est connue pour être associée aux maladies démyélinisantes du système nerveux central, une évaluation neurologique, incluant la consultation d'un médecin ayant de l'expérience en matière de diagnostic des troubles neurologiques, un bilan détaillé des antécédents neurologiques ainsi qu'un examen clinique, et des analyses biologiques et/ou des examens d'imagerie, doivent être réalisés chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par adalimumab et de façon régulière au cours du traitement afin de vérifier la pré-existence ou l'apparition éventuelles de maladies démyélinisantes du système nerveux central

2.4 Insuffisance cardiaque congestive

Un essai clinique d'un autre anti-TNF a mis en évidence une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et un accroissement de la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque congestive, et des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ont également été rapportés chez des patients traités par adalimumab.

Afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients traités par adalimumab :

- L'adalimumab ne doit pas être administré chez des patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III/IV de la NYHA)
- L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA)
- Le traitement par adalimumab doit être arrêté en cas d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.