

MONOGRAPHIE DE SÉCURITÉ ADALIMUMAB

Ce document contient des informations de sécurité importantes concernant Hulio® (biosimilaire de l'adalimumab) et des conseils pour réduire le risque au maximum.

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

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Ce matériel n'est pas destiné à une utilisation promotionnelle.

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

1.0.	
Introduction	3
2.0.	
Principaux risques de sécurité du traitement par anti-TNF	3
2.1.	
Infections graves	3
2.2.	
Affections malignes	5
2.3.	
Maladies démyélinisantes	6
2.4.	
Insuffisance cardiaque congestive	7

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est importante. Elle permet une surveillance permanente du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'ANSM *via* le site web www.signalement-sante.gouv.fr

Les effets indésirables doivent également être déclarés à Mylan S.A.S. à pharmacovigilance.mylanmedical@mylan.com ou au +33 (0) 1 56 64 10 70.

Afin de faciliter un suivi et une traçabilité efficaces de toutes les biothérapies, notamment des biosimilaires, il est recommandé que le nom de marque et le numéro de lot soient mentionnés lors de la déclaration d'évènements indésirables.

1.0. Introduction

Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ont apporté des bénéfices significatifs à de nombreux patients. Cependant, certains risques sont associés à ces traitements, d'où la nécessité d'une communication efficace pour la sécurité et la prise en charge des patients. Cette monographie relative à la sécurité est un élément du programme d'éducation à la sécurité de l'adalimumab que Mylan S.A.S. a initié pour les professionnels de santé. L'objectif de cette monographie relative à la sécurité est triple :

- ① Informer les médecins et les autres professionnels de santé des principaux risques associés à l'utilisation des anti-TNF tels que le biosimilaire de l'adalimumab (Hulio®).
- ② Aider les professionnels de santé à dépister et à suivre correctement les patients pendant qu'ils sont sous traitement par anti-TNF.
- ③ Fournir un outil aux professionnels de santé pour l'information des patients sur les risques du traitement par les anti-TNF et sur l'importance de la notification dans les meilleurs délais de tous signes ou symptômes pertinents.

L'adalimumab possède un profil de sécurité bien établi dans de multiples indications, basé sur plus de 15 ans d'expérience dans les essais cliniques et 8 ans d'expérience post-commercialisation. L'adalimumab est un anticorps monoclonal immunoglobuline humaine (IgG1) recombinant, ne contenant que des séquences peptidiques humaines. L'adalimumab a été créé en utilisant la technologie phage display produisant des régions variables de chaîne lourde et légère entièrement humaines, qui confèrent une spécificité pour le TNF humain, et des séquences de chaîne lourde et de chaîne légère kappa d'IgG1 humaines. L'adalimumab se lie avec une affinité et une spécificité élevées au facteur de nécrose tumorale soluble (TNF- α) mais pas à la lymphotoxine (TNF- β). L'adalimumab est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression de cellules de mammifère. Il est constitué de 1 330 acides aminés et possède un poids moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

2.0. Principaux risques de sécurité du traitement par anti-TNF

2.1. Infections graves

Les patients sous anti-TNF sont plus susceptibles de contracter des infections graves, notamment une diverticulite et des infections opportunistes (p. ex. tuberculose, mycoses invasives, infections parasitaires et légionellose). Ces infections ne sont pas systématiquement reconnues chez les patients sous anti-TNF ce qui entraîne un retard dans la prise en charge avec parfois des issues fatales comme conséquence.

Dans les essais pivots contrôlés chez des adultes et des enfants, l'incidence des infections graves était de 0,04 par patient-année dans le groupe l'adalimumab, et de 0,03 dans les groupes placebo et comparateur actif.

Dans les études contrôlées en ouvert avec l'adalimumab chez l'adulte et l'enfant des infections graves (y compris des infections fatales, sont rarement survenues) notamment la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (c.-à-d. disséminée) et les infections opportunistes invasives (c.-à-d. histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose) ont été rapportées. La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les 8 premiers mois après l'initiation du traitement et peuvent refléter la recrudescence de la maladie latente.

D'autres infections graves notamment la pneumonie, la pyélonéphrite, l'arthrite septique et la septicémie ont été observées dans les essais cliniques.

La fréquence des infections graves chez les sujets âgés de plus de 65 ans traités par l'adalimumab (3,5 %) était supérieure à celle des sujets âgés de moins de 65 ans (1,45 %). Certaines ont eu des évolutions fatales.

Afin de minimiser le risque d'infections graves, avant un traitement par l'adalimumab :

- Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent l'utilisation de l'adalimumab chez des patients ayant des antécédents d'infection récurrente ou avec des pathologies sous-jacentes qui peuvent prédisposer les patients aux infections, notamment l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs concomitants. Il convient de porter une attention particulière au risque d'infection en traitant les personnes âgées, qui ont un risque augmenté. Une fonction pulmonaire dégradée peut également augmenter le risque d'infections graves.
- Un traitement par l'adalimumab ne doit pas être initié chez les patients atteints d'infections actives, notamment des infections chroniques ou localisées, jusqu'à ce que les infections soient contrôlées.
- L'adalimumab ne doit pas être initié chez les patients qui ont des infections sévères telles que le sepsis et les infections opportunistes.
- Tous les patients doivent être évalués pour rechercher les signes d'infection tuberculeuse active ou inactive (« latente ») avant un traitement par l'adalimumab. Cette évaluation doit comprendre une évaluation médicale détaillée des antécédents de tuberculose du patient ou un éventuel contact antérieur avec des sujets atteints de tuberculose active et de traitement immunosuppresseur antérieur et/ou actuel. Des tests de dépistage appropriés (p. ex. test cutané à la tuberculine, test de l'interféron-gamma et radiographie pulmonaire) devront être réalisés chez tous les patients (des recommandations locales peuvent être applicables). Il est recommandé que la conduite et les résultats de ces tests soient consignés dans la Carte de Surveillance patient. Il convient de rappeler aux prescripteurs le risque de faux négatifs avec le test cutané à la tuberculine, en particulier chez les patients qui sont gravement malades ou immunodéprimés.
- Un traitement par l'adalimumab ne doit pas être initié si une tuberculose active est diagnostiquée.
- Si une tuberculose latente est suspectée, un médecin expert dans le traitement de la tuberculose doit être consulté.
- Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement approprié doit être initié avec un traitement prophylactique anti-tuberculeux avant de commencer l'adalimumab, et conformément aux recommandations locales.
- L'utilisation d'un traitement prophylactique anti-tuberculeux doit également être envisagée avant l'initiation de l'adalimumab chez les patients présentant des facteurs de risque nombreux ou significatifs pour la tuberculose, malgré un test négatif pour la tuberculose et chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active chez qui un cycle de traitement adéquat ne peut être confirmé.
- Chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose et les patients qui ont voyagé dans des zones à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques telles que l'histoplasmosse, coccidioïdomycose, ou blastomycose, le bénéfice/ risque du traitement par l'adalimumab doit être évalué avant d'initier le traitement.

- Il est recommandé que les patients pédiatriques, si possible, aient leurs vaccinations mises à jour conformément aux directives de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par l'adalimumab.
- L'administration de vaccins vivants à des nourrissons exposés *in utero* à l'adalimumab n'est pas recommandée pendant les cinq mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

Pour réduire au maximum le risque d'infections graves pendant le traitement par l'adalimumab :

- Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter toute infection, notamment la tuberculose avant, pendant et après le traitement par l'adalimumab. L'élimination de l'adalimumab peut prendre jusqu'à quatre mois, la surveillance doit donc se poursuivre pendant toute cette période. Certains patients qui ont été traités avec succès pour une tuberculose active ont redéveloppé une tuberculose sous traitement par l'adalimumab.
- Il faut recommander aux patients de consulter un médecin si des signes/symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (p. ex. toux persistante, cachexie/perte de poids, légère fièvre, apathie) surviennent pendant ou après le traitement par l'adalimumab.
- Les patients qui développent une nouvelle infection sous traitement par l'adalimumab doivent être étroitement surveillés et faire l'objet d'une évaluation diagnostique complète.
- Il peut être nécessaire d'arrêter le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection grave.
- Le traitement par l'adalimumab doit être interrompu si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.
- Pour les patients qui développent des signes et des symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, transpiration excessive, toux, dyspnée et/ou infiltrations pulmonaires ou autre maladie systémique sévère avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée et l'administration d'adalimumab doit être rapidement arrêtée. Le diagnostic et l'administration d'un traitement antifongique empirique à ces patients doivent être réalisés en consultation avec un médecin ayant une expertise dans la prise en charge des patients ayant des infections fongiques invasives.
- Les patients sous adalimumab peuvent recevoir des vaccins simultanément, sauf les vaccins vivants.

2.2. Affections malignes

Des affections malignes, notamment le lymphome, le cancer cutané non mélanocytaire, le mélanome, la leucémie, le lymphome hépatosplénique à lymphocytes T et le carcinome à cellules de Merkel ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par des anti-TNF.

Dans les parties contrôlées des essais cliniques sur les anti-TNF, davantage de cas d'affections malignes, notamment de lymphome, ont été observés parmi les patients recevant un anti-TNF par rapport aux patients du groupe contrôle. Dans la période post-commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par un anti-TNF. Il existe un risque accru de fond de lymphome et de leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec une maladie inflammatoire hautement active présente depuis longtemps, qui complique l'estimation du risque.

Des affections malignes, y compris des cas mortels, ont été rapportées chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes traités par des anti-TNF, dont l'adalimumab. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes. Les autres cas représentaient une variété différente d'affections malignes et comprenaient des affections malignes rares généralement associées à l'immunosuppression.

De rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été identifiés après la commercialisation chez des patients traités par adalimumab. Ce type rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et est généralement fatal. Certains de ces lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T avec l'adalimumab sont survenus chez des patients adultes jeunes sous traitement concomitant par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine utilisé pour la maladie inflammatoire de l'intestin.

Dans un essai clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, davantage d'affections malignes, principalement du poumon ou de la tête et du cou, ont été rapportées chez les patients traités par l'infliximab par rapport aux patients témoins. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important.

Pour minimiser le risque d'affections malignes survenant chez les patients traités par l'adalimumab :

- Tous les patients, et en particulier les patients ayant des antécédents médicaux de traitement lourd par immunosuppresseurs ou les patients atteints de psoriasis avec des antécédents de traitement par le psoralène + UV-A (PUVA), doivent être examinés pour la présence de cancer de la peau non-mélanome avant et pendant le traitement par l'adalimumab.
- Il convient de considérer tout particulièrement qu'il existe potentiellement un risque accru de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T avec des traitements combinés d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine et d'adalimumab.
- La prudence est de mise lors de l'utilisation de tout anti-TNF chez les patients atteints de BPCO avec un risque accru d'affection maligne due à un tabagisme important.
- Des précautions supplémentaires doivent être prises lorsqu'on envisage l'adalimumab dans le traitement de patients ayant des antécédents d'affection maligne ou chez lesquels le traitement par l'adalimumab est poursuivi après le développement de l'affection maligne.

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique qui ont un risque accru de dysplasie ou de carcinome du colon (par exemple les patients ayant une rectocolite hémorragique installée depuis longtemps ou une cholangite sclérosante primitive), ou qui ont des antécédents de dysplasie ou de carcinome du colon doivent être dépistés pour la dysplasie à intervalles réguliers avant le traitement et pendant l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comporter une coloscopie et des biopsies selon les recommandations locales. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si le traitement par l'adalimumab influence le risque de développer une dysplasie ou un cancer du colon.

2.3. Maladies démyélinisantes

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

Il existe une association connue entre les maladies démyélinisantes et l'uvéïte intermédiaire. Pour l'ensemble des programmes cliniques sur l'adalimumab, le taux de maladies démyélinisantes était de < 0,1 événement/ 100 PA (PA = patients-années). Pour les programmes cliniques sur l'uvéïte, le taux était de 0,9 événement/ 100 PA.

Une étude épidémiologique interne a montré que le taux de maladies démyélinisantes observé dans le programme clinique uvéite n'était pas supérieur au taux de base attendu chez les patients atteints d'uvéite non exposés à l'adalimumab. Cette étude épidémiologique interne, cohérente avec la littérature publiée, a également montré le taux d'incidence plus élevé de démyélinisation/sclérose en plaques dans le sous-type d'uvéite intermédiaire. En général, les patients atteints d'uvéite intermédiaire ont un risque accru de développer des affections démyélinisantes indépendamment de la biothérapie.

Pour minimiser le risque d'affections démyélinisantes survenant chez les patients traités par l'adalimumab :

- Les prescripteurs doivent être prudents lorsqu'ils envisagent l'utilisation de l'adalimumab chez des patients présentant des affections démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique préexistantes ou d'apparition récente.
- L'arrêt de traitement par l'adalimumab doit être envisagé si l'un de ces troubles se développe.

2.4. Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique avec un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque congestive ont été observées. Des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive ont également été rapportés chez des patients sous adalimumab.

Pour minimiser le risque d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients traités par l'adalimumab :

- L'adalimumab ne doit pas être administré à des patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III/IV du NYHA).
- L'adalimumab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II du NYHA).

Le traitement par l'adalimumab doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

* Une meilleure santé pour un monde meilleur.

ADA-2019-0005 – Janvier 2019

