

# MONOGRAPHIE RELATIVE À LA SÉCURITÉ

## À destination des professionnels de santé

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Veillez lire attentivement ce document avant de prescrire, délivrer ou administrer IMRALDI<sup>®</sup>. Pour des informations complètes sur cette spécialité, veuillez consulter le RCP dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

▼ 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 de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://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>.

## SOMMAIRE

1. INTRODUCTION .....	4
2. PRINCIPAUX RISQUES LIÉS AU TRAITEMENT PAR L'ADALIMUMAB .....	5
2.1 INFECTIONS ET INFECTIONS GRAVES .....	5
2.2 CANCERS .....	8
2.3 MALADIES DÉMYÉLINISANTES .....	10
2.4 INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE .....	11

# 1. INTRODUCTION

Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ont apporté des bénéfices significatifs à de nombreux patients. Il existe certains risques qui sont associés à ces traitements ; par conséquent, une communication efficace est essentielle pour la prise en charge et la sécurité des patients traités par ces médicaments.

Cette monographie relative à la sécurité de l'adalimumab est un élément du programme éducatif destiné aux professionnels de santé. Elle a trois objectifs :

1. Informer les médecins et les autres professionnels de santé des principaux risques associés à l'utilisation d'anti-TNF tels que l'adalimumab (IMRALDI®).
2. Aider les professionnels de santé à sélectionner et surveiller les patients de façon appropriée pendant le traitement par un anti-TNF.
3. Aider les professionnels de santé à conseiller les patients à propos des risques du traitement par un anti-TNF et de l'importance de signaler en temps opportun tous les signes ou symptômes pertinents.

L'adalimumab possède un profil de sécurité bien établi dans de nombreuses indications, fondé sur plus de 15 ans d'expérience dans le cadre d'études cliniques et plus de 8 ans d'expérience depuis sa commercialisation.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline (IgG1) qui ne contient que des séquences peptidiques humaines. Il a été créé à l'aide de la technologie de criblage d'interactions protéiques Phage display, donnant ainsi des chaînes lourdes et légères et des régions variables totalement humaines, ce qui lui confère une haute sélectivité pour le TNF humain.

L'adalimumab se lie avec une affinité et une sélectivité élevées au facteur de nécrose tumorale soluble (TNF- $\alpha$ ), mais pas à la lymphotoxine (TNF- $\beta$ ). Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant utilisant le système d'expression de cellules de mammifères. Il est composé de 1 330 acides aminés avec une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

Ce matériel éducatif est essentiel pour garantir une utilisation sûre et efficace du produit et une gestion appropriée de certains risques importants ; par conséquent, il vous est recommandé de lire attentivement ces documents avant de prescrire le médicament.

La carte de surveillance du patient doit être remise à chaque patient à qui l'adalimumab est prescrit.

# 2. PRINCIPAUX RISQUES LIÉS AU TRAITEMENT PAR ADALIMUMAB

## 2.1 INFECTIONS ET INFECTIONS GRAVES

Les patients recevant des anti-TNF sont plus prédisposés aux infections graves, y compris la diverticulite et les infections opportunistes (comme la tuberculose, les infections fongiques invasives, les infections parasitaires et comme la légionellose). Ces infections n'ont pas toujours été détectées chez les patients recevant des anti-TNF, ce qui peut retarder l'instauration d'un traitement approprié, avec parfois une issue fatale.

Dans les études pivots contrôlées menées chez des adultes et des enfants, l'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections d'issue fatale, survenus rarement) ont été rapportées, dont des cas de tuberculose (pulmonaire et extra-pulmonaire) et d'infections opportunistes invasives (histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et pouvaient être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente. Les autres infections graves observées dans les essais cliniques étaient à type de de pyélonéphrite, d'arthrite septique ou de septicémie.

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par l'adalimumab et âgés de plus de 65 ans (3,5 %) est plus élevée par rapport aux patients de moins de 65 ans (1,5 %). Certains cas ont eu une issue fatale. De ce fait, une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

## AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTIONS GRAVES AVANT LE TRAITEMENT PAR L'ADALIMUMAB :

- Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser l'adalimumab chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions les prédisposant aux infections, notamment les traitements concomitants par des médicaments immunosuppresseurs. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés, chez lesquels le risque est majoré. Une altération de la fonction pulmonaire peut également augmenter le risque d'infections graves.
- Le traitement par l'adalimumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections chroniques ou localisées, tant que celles-ci n'auront pas été contrôlées.
- Le traitement par l'adalimumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections sévères telles qu'un sepsis ou une infection opportuniste.
- Avant l'instauration du traitement par l'adalimumab, tous les patients doivent bénéficier d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou latente. Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible du patient à des sujets atteints de tuberculose active et d'un possible traitement immunosuppresseur ancien et/ou actuel. Des tests de dépistage appropriés (intradermoréaction à la tuberculine et radiographie thoracique) doivent être effectués chez tous les patients conformément aux recommandations françaises. Il est rappelé aux prescripteurs que l'intradermoréaction à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, notamment chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.
- En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par l'adalimumab ne doit pas être instauré.
- En cas de suspicion d'une tuberculose latente, la consultation d'un médecin spécialiste, qualifié dans le traitement de la tuberculose, doit être envisagée.
- En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations françaises doit être mise en œuvre avant le début du traitement par l'adalimumab.
- Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration du traitement par l'adalimumab chez les patients ayant des facteurs de risque significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage négatif et chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, chez qui l'administration d'un traitement antituberculeux approprié ne peut être confirmée.
- Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, (histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose), les risques et les bénéfices du traitement par l'adalimumab doivent être évalués avant l'instauration du traitement.
- Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par l'adalimumab.
- 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.

## AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTIONS GRAVES PENDANT LE TRAITEMENT PAR L'ADALIMUMAB :

- Les patients doivent être étroitement surveillés afin de dépister des infections, y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par l'adalimumab. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à quatre mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.
- Les médecins doivent savoir que certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par l'adalimumab.
- Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule, apathie) pendant ou après le traitement par l'adalimumab.
- Les patients chez lesquels apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par l'adalimumab doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué.
- Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère.
- En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, 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.
- Chez les patients qui présentent des signes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou 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 patients ayant des infections fongiques invasives.
- Les patients sous adalimumab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, à l'exception des vaccins vivants.
- L'administration de vaccins vivants à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

## 2.2 CANCERS

Des cancers, tels que lymphome, cancer cutané non mélanomateux, mélanome, leucémie, lymphome hépatosplénique à lymphocytes T et carcinome à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par un anti-TNF, y compris l'adalimumab.

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de cancers, y compris de lymphomes, chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Depuis la commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF.

Il existe un risque plus élevé de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, inflammatoire et hautement active, ce qui complique l'estimation du risque sous anti-TNF.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes traités par des anti-TNF, y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression.

De rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab depuis le début de sa commercialisation. Ces lymphomes sont très agressifs et d'évolution souvent fatale. Certains d'entre eux sont survenus chez des adultes jeunes recevant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine dans le cadre de maladies inflammatoires de l'intestin.

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, il a été rapporté plus de cancers, surtout du poumon, de la tête et du cou, parmi les patients traités par infliximab comparativement aux patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important.

Des lymphomes et d'autres cancers, parfois d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants et adolescents qui étaient traités par des anti-TNF, y compris l'adalimumab. Environ la moitié de ces cas étaient des lymphomes, (maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens). Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Selon les cas notifiés, ces cancers sont survenus après une durée moyenne de traitement de 30 mois. La plupart des patients recevaient un traitement concomitant par des agents immunosuppresseurs. Ces cas ont été rapportés après la commercialisation et sont issus de différentes sources, dont des registres et des notifications spontanées de professionnels de santé.

Il n'a pas été observé de cancers chez 249 patients âgés de 2 à 17 ans représentant une exposition de 656,6 patient-année dans les études de l'adalimumab menées chez des enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cancer n'a été observé chez 192 enfants et adolescents représentant une exposition de 258,9 patient-année pendant une étude pédiatrique de l'adalimumab menée chez des patients atteints de la maladie de Crohn.

### AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT DE CANCERS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR L'ADALIMUMAB :

- Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou ceux atteints de psoriasis ayant des antécédents de puvathérapie (psoralène + UVA), devront être examinés pour rechercher un cancer cutané autre que mélanome avant et pendant le traitement par l'adalimumab.
- Les traitements par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine et l'adalimumab peuvent augmenter le risque de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T. Ces traitements doivent être utilisés avec précaution, en particulier chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).
- Des précautions doivent être prises avec l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO, et aussi chez des patients ayant un risque accru de cancer à cause d'un tabagisme important.
- Une prudence accrue s'impose lorsque le traitement par l'adalimumab est envisagé chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par l'adalimumab est poursuivi après le développement d'un cancer.
- Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique qui présentent un risque élevé de dysplasie ou de cancer du côlon (par exemple les patients atteints de rectocolite hémorragique ancienne ou de cholangite sclérosante primitive) ou qui ont un antécédent de dysplasie ou de cancer du côlon doivent faire l'objet d'un dépistage régulier à la recherche d'une dysplasie avant le traitement et pendant toute l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit inclure une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Sur la base des données actuelles, on ne sait pas si le traitement par l'adalimumab influence le risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon.

## 2.3 MALADIES DÉMYÉLINISANTES

Les anti-TNF, dont l'adalimumab, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central, comme la sclérose en plaques ou la névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, comme la maladie de Guillain-Barré.

### **AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT DE MALADIES DÉMYÉLINISANTES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR L'ADALIMUMAB :**

- La prudence est recommandée avant de traiter par l'adalimumab les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente. L'arrêt du traitement par l'adalimumab doit être envisagé en cas d'apparition de signes évoquant une démyélinisation.
- Du fait de l'association connue entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central, une évaluation neurologique (consultation d'un médecin expérimenté dans le diagnostic des troubles neurologiques, antécédents neurologiques détaillés et examen clinique, analyses biologiques et/ou examens d'imagerie) doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par l'adalimumab, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

## 2.4 INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

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

### **AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR L'ADALIMUMAB :**

- L'adalimumab ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).
- L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II).
- Le traitement par l'adalimumab doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de symptômes préexistants d'insuffisance cardiaque congestive.

**Biogen France SAS**

1, passerelle des Reflets  
Tour CBX  
92913 PARIS LA DEFENSE CEDEX  
SAS au capital de 40 000 euros  
RCS Nanterre 398410126