COMMUNICATION IMPORTANTE

Adresse

Reinach, 18. juin 2019

Informations importantes concernant la sécurité

Actemra® (tocilizumab) – Identification d'un nouveau risque important: hépatotoxicité

Docteur,

Roche Pharma (Suisse) SA souhaite vous informer, après concertation avec Swissmedic, des faits suivants:

Résumé

- **De graves atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse, incluant une défaillance hépatique aiguë, une hépatite et un ictère, sont survenues lors de l'utilisation d'Actemra® (tocilizumab) et ont nécessité dans certains cas une transplantation hépatique. La survenue d'une grave hépatotoxicité est considérée comme rare.**
- **Dans l'information professionnelle actuellement autorisée, le traitement par le tocilizumab n'est pas recommandé chez les patients présentant une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT), supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). La prudence reste de mise lorsque l'instauration d'un traitement par le tocilizumab est envisagée chez des patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 1,5 x LSN.**
- **Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), d'artérite à cellules géantes (ACG), d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs), les taux d'ALAT et d'ASAT doivent désormais être contrôlés toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois du traitement, puis toutes les 12 semaines.**

Roche Pharma (Suisse) SA Drug Regulatory Affairs
Schönmattstrasse 2
CH-4153 Reinach
www.roche-pharma.ch
Tél. +41 61 715 4111

- **Les ajustements de la dose de tocilizumab (réduction, interruption ou arrêt) recommandés en cas de taux anormaux d'enzymes hépatiques demeurent inchangés. Il convient de respecter les indications mentionnées dans l'information professionnelle autorisée.**

Informations contextuelles relatives aux préoccupations de sécurité

Le tocilizumab est indiqué dans le traitement de:

- la polyarthrite rhumatoïde (PR) [formes i.v. et s.c.];
- l'artérite à cellules géantes (ACG) chez les patients adultes [uniquement forme s.c.];
- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) [formes i.v. et s.c.] chez les patients à partir de 2 ans;
- l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) [forme i.v.] chez les patients à partir de 2 ans.

Le tocilizumab est en outre indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

On sait que le tocilizumab provoque des augmentations légères à modérées, transitoires ou intermittentes, des transaminases hépatiques, dont la fréquence est augmentée en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques (p. ex. le méthotrexate). Une évaluation cumulative détaillée des atteintes hépatiques graves et de la défaillance hépatique, rapportées en lien avec le tocilizumab, a été réalisée en incluant toutes les sources de données cliniques disponibles, l'étude observationnelle réalisée après l'autorisation, y compris les données du système de déclaration des effets indésirables de la FDA (FAERS) et de la base de données Eudravigilance (EV), ainsi que les données issues de la littérature spécialisée.

La titulaire de l'autorisation a relevé huit cas d'atteinte hépatique médicamenteuse modérée à sévère, incluant une défaillance hépatique aiguë, une hépatite et un ictère, en lien avec le tocilizumab. Ces événements sont survenus entre 2 semaines et plus de 5 ans après le début de l'administration du tocilizumab, avec une latence moyenne de 98 jours. Dans deux des huit cas, il s'agissait d'une défaillance hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique. Compte tenu du fait que le tocilizumab a été utilisé dans le monde entier chez environ 1 066 849 patients (882 370,3 AP) au total jusqu'au 10 avril 2018, ces événements sont considérés comme rares et le profil bénéfices-risques du tocilizumab dans les indications autorisées est toujours considéré comme favorable.

Roche Pharma (Suisse) SA Drug Regulatory Affairs
Schönmattstrasse 2
CH-4153 Reinach
www.roche-pharma.ch
Tél. +41 61 715 4111

Afin d'assurer une surveillance de la sécurité appropriée face à ce risque important nouvellement identifié, il est recommandé, chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJIp et d'AJIs, de contrôler désormais les taux d'ALAT et d'ASAT toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois du traitement, puis toutes les 12 semaines.

Informations supplémentaires

Roche Pharma (Suisse) SA travaille en étroite collaboration avec Swissmedic afin d'actualiser l'information professionnelle concernant ce risque identifié d'hépatotoxicité et d'augmenter la fréquence de la surveillance des transaminases hépatiques. Les professionnels de la santé doivent respecter les recommandations figurant dans l'information professionnelle autorisée, notamment celles relatives à l'ajustement posologique et à l'arrêt du tocilizumab.

Les informations professionnelles actualisées seront publiées sur le site web de Swissmedic à l'adresse www.swissmedicinfo.ch.

Appel à l'annonce d'effets indésirables d'un médicament

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'*Electronic Vigilance System* (ElViS), le portail d'annonce développé à cet effet. Toutes les informations nécessaires à ce sujet sont disponibles sur www.swissmedic.ch.

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation d'Actemra®, veuillez vous adresser au Dr méd. Kerstin Ebel, Director Medical Affairs (tél.: 061 715 42 28, kerstin.ebel@roche.com) ou au Dr Laura Heimann-Keglowich, Medical Manager Autoimmune Diseases (tél.: 061 715 42 69, laura.heimann@roche.com).

Roche Pharma (Suisse) SA Drug Regulatory Affairs Schönmattstrasse 2 CH-4153 Reinach www.roche-pharma.ch Tél. +41 61 715 4111

Avec nos meilleures salutations,

Roche Pharma (Suisse) SA

Dr méd. Kerstin Ebel
Director Medical Affairs

Dr méd. Wolfgang Specker
Head of Drug Safety & PoC Medical Information
Local Safety Responsible

Roche Pharma (Suisse) SA
Drug Regulatory Affairs
Schönmattstrasse 2
CH-4153 Reinach
www.roche-pharma.ch
Tél. +41 61 715 4111