



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Janvier 2020

LEMTRADA (alemtuzumab) : Restriction d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque

Information destinée aux neurologues hospitaliers et de ville, infirmières spécialisées dans la sclérose en plaques, pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Sanofi souhaite vous informer des points suivants :

Résumé

Lemtrada est associé à un risque de réactions indésirables graves, parfois d'issue fatale. De nouvelles restrictions concernant son utilisation ont été ajoutées telles que décrites ci-dessous :

Maintenant, Lemtrada est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les patients adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit avec au moins un traitement de fond ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours de l'année précédente, et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Contre-indications supplémentaires :

- Infections sévères actives jusqu'à résolution complète
 - Hypertension non contrôlée
 - Antécédents de dissection artérielle cervico-céphalique
 - Antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - Antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde
 - Coagulopathie, sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant
 - Maladies auto-immunes associées autres que la SEP
- Lemtrada ne doit être administré qu'en milieu hospitalier disposant d'un accès direct aux soins intensifs, étant donné que des réactions graves telles qu'une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde, une hémorragie cérébrale ou une hémorragie pulmonaire peuvent survenir pendant ou peu de temps après la perfusion. Les patients doivent être étroitement surveillés et être informés qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils présentent des signes ou symptômes de réactions graves survenant peu de temps après la perfusion.

- Les patients doivent être surveillés pour détecter d'autres maladies auto-immunes pendant au moins 48 mois après la dernière perfusion et être informés que ces manifestations auto-immunes peuvent également survenir plus de 48 mois après la dernière perfusion.

Informations complémentaires

L'EMA a réexaminé le rapport bénéfices-risques de Lemtrada suite à la survenue de nouveaux effets indésirables graves, parfois d'issue fatale, rapportées au cours de l'utilisation post-commercialisation. Les mesures existantes de réduction du risque n'étaient pas adaptées pour la prise en charge de ces risques.

L'EMA a conclu que l'ischémie myocardique, l'infarctus du myocarde, l'hémorragie cérébrale, la dissection des artères cervico-céphaliques, l'hémorragie alvéolaire pulmonaire et la thrombopénie peuvent survenir, de façon peu fréquente, en association temporelle étroite avec la perfusion de Lemtrada. Dans de nombreux cas, la survenue des réactions a eu lieu dans les quelques jours suivant la perfusion et les patients ne présentaient aucun facteur de risque classique pour ces événements.

Un lien de causalité a été considéré entre Lemtrada et la survenue d'hépatite auto-immune, d'hémophilie A et de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH). La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par de la fièvre, une hépatomégalie et une cytopénie. Elle est associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de manière précoce.

Les troubles auto-immuns surviennent dans les mois et années suivant le début du traitement par Lemtrada. Un examen clinique et des tests de laboratoire doivent être réalisés régulièrement et jusqu'à au moins 48 mois après le dernier cycle de Lemtrada pour surveiller les signes précoces de maladies auto-immunes. Les patients qui développent une auto-immunité doivent être évalués pour détecter d'autres affections auto-immunes. Les patients et les médecins doivent connaître le risque de troubles auto-immuns survenant plus de 48 mois après le dernier traitement par Lemtrada.

Il a également été noté qu'une réactivation du virus d'Epstein-Barr (EBV), y compris des cas d'hépatites à EBV sévères, a été rapportée chez des patients traités par Lemtrada.

La revue menée par l'EMA a conclu à la nécessité de restreindre l'indication thérapeutique de Lemtrada (voir résumé ci-dessus) et d'introduire de nouvelles contre-indications (voir résumé ci-dessus) ainsi que de nouvelles mesures de réduction du risque.

Le traitement par Lemtrada doit uniquement être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Il ne doit être administré que dans un cadre hospitalier spécialisé disposant d'un accès direct aux soins intensifs. Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables, notamment ischémie myocardique, réactions indésirables cérébrovasculaires, troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.

Les instructions suivantes pour la perfusion visent à réduire le risque de réactions graves temporellement associées à la perfusion de Lemtrada.

- Évaluations avant la perfusion :
 - Obtenir un ECG et mesurer les signes vitaux, y compris la fréquence cardiaque et la pression artérielle.
 - Réaliser des tests de laboratoire (formule sanguine complète avec numération plaquettaire, transaminases sériques, créatinine sérique, tests de la fonction thyroïdienne et analyse d'urine avec microscopie).
- Pendant la perfusion :
 - Effectuer une surveillance continue/fréquente (au moins toutes les heures) de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'état clinique général des patients.
 - Interrompre la perfusion

- En cas d'événement indésirable sévère.
 - Si le patient présente des symptômes cliniques suggérant la survenue d'un événement indésirable grave associé à la perfusion (ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral hémorragique, dissection artérielle cervico-céphalique ou hémorragie alvéolaire pulmonaire).
- Après la perfusion :
 - L'observation des réactions à la perfusion est recommandée pendant au moins 2 heures après la perfusion de LEMTRADA. Les patients présentant des symptômes cliniques suggérant la survenue d'un événement indésirable grave temporairement associé à la perfusion (ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral hémorragique, dissection artérielle cervico-céphalique et hémorragie pulmonaire alvéolaire) doivent être étroitement surveillés jusqu'à la résolution complète des symptômes. Le temps de surveillance doit être prolongé (hospitalisation) le cas échéant. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue tardive de réactions associées à la perfusion et informés qu'ils doivent signaler les symptômes et obtenir un avis médical approprié.
 - La numération plaquettaire doit être obtenue immédiatement après la perfusion les jours 3 et 5 du premier cycle de perfusion ainsi qu'immédiatement après la perfusion le jour 3 de tous les cycles ultérieurs. En cas de thrombopénie cliniquement significative, celle-ci doit être suivie jusqu'à résolution. Il convient d'envisager de recommander le patient à un hématologue pour sa prise en charge.

Ces mesures seront ajoutées aux informations produit de Lemtrada. Le Guide pour le professionnel de santé et la Carte Patient seront également mis à jour.

Déclaration des effets indésirables

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.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Point de contact

Pour toute demande d'information médicale ou scientifique, nous vous invitons à contacter notre service d'information médicale :

France Métropolitaine

0 800 394 000 Service & appel gratuits

DOM TOM

0 800 626 626 Service & appel gratuits

Nathalie Le Meur
Pharmacien Responsable
Sanofi-aventis France

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>