

Zoug, décembre 2014

*TECFIDERA® (diméthylfumarate, 120 mg et 240 mg gélules gastro-résistantes)*

**Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) survenu chez une patiente présentant une lymphopénie sévère et prolongée.**

**Importance de la surveillance des lymphocytes au cours d'un traitement par Tecfidera**

Madame, Monsieur

En accord avec Swissmedic Biogen Idec Switzerland AG souhaite vous informer au sujet d'un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et vous aviser de l'importance de la surveillance des lymphocytes au cours d'un traitement par Tecfidera.

### Résumé

- **En octobre 2014, Biogen Idec a reçu un rapport faisant état d'une patiente traitée pendant 4,5 ans par Tecfidera et ayant souffert d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'issue fatale, dans le cadre d'une lymphopénie sévère et prolongée. Ceci est le premier cas confirmé de LEMP clairement imputable au traitement par Tecfidera.**
- **Une lymphopénie sévère et prolongée ( $<0.5 \times 10^9/l$ ) est un facteur de risque connu pour des infections opportunistes, tels que la LEMP.**
- **La lymphopénie est un effet indésirable connu de Tecfidera. Il s'avère donc nécessaire d'effectuer hémogramme complet avec formule leucocytaire avant l'instauration du traitement, puis une surveillance étroite et régulière de celle-ci après le début du traitement et en fonction de la situation clinique (voir l'information professionnelle).**
- **Tecfidera est contre-indiqué lorsque le taux de lymphocytes est inférieur à  $0.5 \times 10^9/l$  ou lorsque le taux de leucocytes total est inférieur à  $3.0 \times 10^9/l$ . Tecfidera doit être arrêté si ces taux sont en dessous de ces valeurs.**  
**Le traitement par Tecfidera ne peut être repris que lorsque les taux de lymphocytes et de leucocytes (total) sont revenus dans les limites de la normale. Si une forte diminution des taux de leucocytes ou de lymphocytes réapparaît ultérieurement, le passage à un autre traitement est indiqué.**
- **Les patients doivent être informés du risque de modifications sévères et prolongées de l'hémogramme complet et d'infections opportunistes sévères qui en découlent, telles que la LEMP.**

## Contexte

Tecfidera est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme récurrente-rémittente, pour réduire la fréquence des poussées. Tecfidera peut entraîner une lymphopénie. Au cours des essais cliniques, le nombre de lymphocytes a été réduit d'environ 30 % pendant le traitement.

Un cas de LEMP a été rapporté en octobre 2014. Le patient participait à l'étude en ouvert ENDORSE et était sous traitement par Tecfidera depuis 4,5 ans. Durant ce traitement, la patiente a présenté une lymphopénie sévère et prolongée (pendant plus de 3,5 ans). Le nombre de lymphocytes a fluctué entre 0.2 et 0.58 x 10<sup>9</sup>/l.

La LEMP est une infection cérébrale rare et grave causée par le virus JC. Ce virus est fréquemment retrouvé dans la population générale mais il ne provoque une LEMP qu'en cas d'affaiblissement prolongé du système immunitaire. Une LEMP peut se manifester par des symptômes ressemblant à une poussée de sclérose en plaques. Si des symptômes évoquent une LEMP, ou en cas de doute, il convient d'arrêter le traitement par Tecfidera et de d'effectuer les examens appropriés. .

Les médecins doivent informer leurs patients du risque de survenue de LEMP de manière appropriée.

Ceci est le premier cas confirmé de LEMP clairement imputable au traitement par Tecfidera. D'autres cas isolés de LEMP ou de suspicion de LEMP survenus sous Tecfidera sont mis en rapport en premier lieu avec d'autres facteurs de risque, notamment un traitement prolongé antérieur par Tysabri (natalizumab). Jusqu'en août 2014, on disposait d'une expérience post-marketing incluant environ 110 000 patients traités par Tecfidera pour une sclérose en plaques (soit une exposition de plus de 70 000 années-patients).

Au total, 6 cas de LEMP confirmés ont été rapportés à ce jour (décembre 2014) sous le produit Fumaderm (diméthylfumarate associé à 3 sels d'éthylhydrogenfumarate pour le traitement du psoriasis) non autorisé en Suisse. Une lymphopénie sévère et prolongée est documentée dans la majorité de ces cas. La LEMP est toujours survenue après un traitement de plusieurs années (environ 3 ans). Outre les fumarates, d'autres facteurs importants ont souvent joué un rôle causal. En août 2014, l'expérience acquise sur le marché avec Fumaderm correspondait à plus de 218 000 années-patients.

## La lymphopénie est un facteur de risque

Une lymphopénie est un effet indésirable pharmacodynamique connu de Tecfidera et les patients traités doivent être surveillés régulièrement et étroitement.

Une lymphopénie sévère et prolongée est un facteur de risque connu d'infections opportunistes (notamment de LEMP). Sa surveillance telle que décrite dans l'information professionnelle est donc impérative.

## Conformément à l'information professionnelle, Tecfidera est contre-indiqué chez les patients présentant les taux sanguins suivants:

- Leucopénie < 3.0 x 10<sup>9</sup>/l
- Lymphopénie < 0.5 x 10<sup>9</sup>/l

**L'information professionnelle et l'information destinée aux patients de Tecfidera sont actuellement adaptées en conséquence (Rubriques Mises en garde et précautions ainsi qu'Effets indésirables). Les textes mis à jour seront ensuite publiés sur le site [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Biogen Idec vous informera des modifications effectuées dans un courrier ultérieur.**

## **Contact**

Pour toute question, veuillez-vous adresser à Biogen Idec Switzerland AG, Dr Andreas Beeler, Medical Affairs Manager (Tél. 041 728 6421 ; [andreas.beeler@biogenidec.com](mailto:andreas.beeler@biogenidec.com)).

Pour le **signalement de tout effet indésirable**, Swissmedic encourage les personnes concernées à utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Electronic Vigilance System (EViS) permet de faire la déclaration des EI par saisie directe. Le cas échéant, l'utilisation du formulaire d'annonce envoyé au centre régional de pharmacovigilance est toujours possible. Ce formulaire est disponible sur le site de Swissmedic ou peut être directement commandé chez Swissmedic (Tél. 058 462 02 23). (Vous pourrez trouver toutes les informations nécessaires sous [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) -> Surveillance du Marché -> Pharmacovigilance).

Avec nos meilleures salutations

**Biogen Idec Switzerland AG**

**Dr Alessandro Marcuzzi**

Managing Director

**Dr Lea La Bella**

Associate Director Regulatory Affairs