

Juin 2019

Information importante concernant la sécurité

Alemtuzumab (LEMTRADA®): Restriction d'utilisation dans la sclérose en plaques en raison d'effets indésirables graves

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Sanofi souhaite vous informer sur les points suivants:

L'Agence européenne des médicaments (EMA) réexamine actuellement le rapport bénéfices-risques de Lemtrada (alemtuzumab) pour le traitement de la sclérose en plaques suite à des notifications de réactions cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes nouvellement identifiées et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires. Les mesures suivantes sont convenues avec Swissmedic durant l'évaluation par l'EMA et jusqu'à la fin de la procédure d'évaluation :

Résumé

- **Un nouveau traitement ne doit être instauré que chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) très active et après un traitement complet et adéquat bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond (disease modifying treatments – DMTs), ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre DMT est contre-indiqué ou inadapté. Les patients traités par Lemtrada qui en bénéficient peuvent poursuivre le traitement en accord avec leur prescripteur.**
- **Les signes vitaux des patients recevant un traitement par alemtuzumab, y compris la pression artérielle, doivent être surveillés avant et régulièrement pendant la perfusion d'alemtuzumab. Pendant la perfusion, certains paramètres doivent être surveillés en continu/régulièrement : la fréquence cardiaque, la pression artérielle (au moins toutes les heures) et l'état clinique général du patient en tenant compte du volume de liquide administré. Si des changements cliniquement significatifs des fonctions vitales sont observés, il convient d'interrompre la perfusion et d'introduire une surveillance supplémentaire, y compris par la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG).**
- **Avant et pendant le traitement, la fonction hépatique doit être évaluée.**

- **En cas de symptômes d'atteinte hépatique ou d'autres réactions immunitaires graves, le traitement doit uniquement être ré-administré après une évaluation rigoureuse.**

Avant le traitement par Lemtrada, il est recommandé aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent les symptômes suivants :

- **Evénements associés à la perfusion et survenant quelques jours après la perfusion:**
 - **Hémorragie alvéolaire pulmonaire : difficultés respiratoires, douleurs à la poitrine, toux avec crachats de sang;**
 - **Accident vasculaire cérébral : paralysie soudaine ou faiblesse d'un côté du corps (visage, extrémités), mal de tête soudain sévère ou douleur au cou, difficulté d'élocution;**
- **Evénements auto-immuns associés :**
 - **Lymphohistiocytose hémophagocytaire : si les patients présentent plusieurs symptômes tels que fièvre, ganglions lymphatiques enflés, ecchymoses ou éruptions cutanées;**
 - **Hépatite auto-immune / lésion hépatique : symptômes généraux ou signes d'une lésion hépatique (par exemple fatigue et léthargie, perte d'appétit, nausées et vomissements, troubles de la concentration, urine foncée, sensibilité abdominale supérieure droite, saignements de nez, peau ou yeux jaunes).**

Informations complémentaires

Le 11 Avril 2019, l'EMA a débuté un examen du rapport bénéfices-risques de Lemtrada dans le cadre de l'indication approuvée. Ceci fait suite à la survenue après mise sur le marché de nouveaux problèmes de sécurité graves, y compris des cas d'issue fatale, des événements indésirables cardiovasculaires en relation temporelle étroite avec des perfusions de Lemtrada, et des réactions immunitaires. De sérieuses interrogations sont soulevées pour savoir si les mesures additionnelles de réduction du risque sont suffisamment adaptées pour la prise en charge de ces risques.

Mesures et instructions à l'attention des professionnels de la santé

Pendant la durée de cette évaluation par l'EMA et en consultation avec Swissmedic, un nouveau traitement ne doit être instauré que chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) très active et après un traitement complet et adéquat bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond (disease modifying treatments – DMTs), ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels un traitement de fond avec d'autres DMTs est contre-indiqué ou inadapté.



Les patients actuellement traités par Lemtrada peuvent continuer le traitement en concertation avec leur médecin.

Sur la base de ces nouvelles données post-commercialisation, un lien de causalité entre l'alemtuzumab et les évènements suivants est suspecté:

Hépatite auto-immune et atteinte hépatique

Des cas d'atteintes hépatiques y compris des élévations du taux de transaminases sériques et des hépatites auto-immunes (y compris des cas d'issue fatale) ont été signalés chez des patients traités par alemtuzumab. La fonction hépatique doit être évaluée avant et pendant le traitement. Les patients doivent être informés du risque d'atteinte hépatique et des symptômes associés. En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement ne doit être ré-administré qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfices-risques.

Autres réactions graves chronologiquement associées à la perfusion d'alemtuzumab

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, des cas d'hémorragie pulmonaire alvéolaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (y compris des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques) et des dissections artérielles cervico-céphaliques (p. ex. vertèbre, carotide) ont été signalés. Les réactions peuvent survenir à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement. Dans la majorité des cas, le délai de survenue après perfusion de Lemtrada était compris entre 1 et 3 jours. Les patients doivent être informés sur les signes et les symptômes, et doivent consulter immédiatement un médecin en cas de survenue d'un de ces symptômes. Les signes vitaux, y compris la pression artérielle, doivent être surveillés avant et régulièrement pendant la perfusion de Lemtrada. Si des changements cliniquement significatifs sont observés au niveau des fonctions vitales, l'interruption de la perfusion et une surveillance supplémentaire, y compris la réalisation d'un ECG, doivent être réalisés.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Au cours de l'utilisation post commercialisation, des cas de LHH ont été signalés chez des patients traités par Lemtrada. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes et symptômes cliniques d'inflammation systémique extrême. Elle est associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de manière précoce. Les symptômes rapportés sont survenus dans les quelques mois et jusqu'à 4 ans après le début du traitement. Les patients développant des manifestations pathologiques précoces d'activation immunitaire (par exemple, forte fièvre, hypertrophie du foie et de la rate (hépatosplénomégalie), plus rarement aussi ganglions gonflés, éruptions cutanées et liquide dans la cavité péritonéale (ascite) ou dans la poitrine (épanchement pleural)), doivent immédiatement être pris en charge, un diagnostic de LHH doit être envisagé et un traitement approprié devrait être instauré.



L'information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) LEMTRADA® 12 mg solution à diluer pour perfusion est actuellement en cours de révision.

Annonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIViS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous www.swissmedic.ch.

Contact

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser directement par téléphone ou par courriel à Carina Kaiser, Medical Head Multiple Sclerosis, Tel. +41 (0)79 466 53 63, Email: carina.kaiser@sanofi.com.

Meilleures salutations

sanofi-aventis (suisse) sa

Dorothee Alfonso, Ph.D
Country Regulatory Head

Carina Kaiser
Medical Head Multiple Sclerosis