

## Lettre aux professionnels de santé

Le 23 novembre 2015

### **Tecfidera® (diméthyl fumarate): nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP**

*Information destinée aux neurologues et aux infirmières spécialisées dans la sclérose en plaques*

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Biogen souhaite vous informer des nouvelles mesures importantes à prendre en compte au regard du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) au cours d'un traitement par Tecfidera (diméthyl fumarate).

#### Résumé

- **Avant de commencer un traitement par Tecfidera :**
  - s'assurer qu'un hémogramme comprenant une numération des lymphocytes soit effectué
  - une IRM initiale de référence (datant de moins de trois mois) doit être disponible
  - informer les patients sur le risque de LEMP, les symptômes cliniques possibles qu'ils doivent connaître et les mesures à prendre si ces symptômes apparaissent.
- **Au cours du traitement par Tecfidera :**
  - surveiller l'hémogramme incluant la numération des lymphocytes tous les 3 mois
  - l'arrêt du traitement par Tecfidera doit être envisagé chez les patients ayant un nombre de lymphocytes inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  persistant pendant plus de 6 mois (c'est-à-dire une lymphopénie sévère et prolongée)
  - si le traitement est interrompu en raison d'une lymphopénie, surveiller les patients jusqu'à ce que le taux de lymphocytes revienne à la normale.
- **Autres éléments à prendre en compte :**

À noter qu'une LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection au John-Cunningham virus (JCV). Si une sérologie JCV est réalisée, l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par Tecfidera. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.
- **Si le traitement est poursuivi malgré une lymphopénie sévère et prolongée, il est préconisé de renforcer la vigilance par rapport au risque de LEMP :**
  - informer à nouveau les patients et leur entourage sur les risques de LEMP en présence de facteurs de risque et leur rappeler les symptômes cliniques précoces à reconnaître
  - surveiller tout signe et symptôme neurologique évocateur ou l'apparition d'un nouveau dysfonctionnement neurologique (par exemple : troubles moteurs, symptômes cognitifs ou psychiatriques). Tenir compte du fait que la LEMP peut présenter des caractéristiques similaires à celles de la sclérose en plaques car ces deux pathologies entraînent une démyélinisation

- envisager la réalisation d'une IRM dans un contexte de surveillance renforcée chez les patients à risque de LEMP, conformément aux recommandations nationales et locales.
- Pour tout patient chez qui une LEMP est suspectée, arrêter immédiatement le traitement par Tecfidera et procéder aux examens appropriés.

### Informations complémentaires

Tecfidera est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Tecfidera peut induire une lymphopénie ; dans les essais cliniques, une baisse de 30% du taux de lymphocytes a été observée sous Tecfidera par rapport aux valeurs initiales.

La LEMP est une infection opportuniste rare mais grave causée par le John-Cunningham virus (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP est susceptible de se développer en présence de plusieurs facteurs. En cas de séropositivité au JCV, les facteurs de risque de cette maladie sont une altération ou une déficience du système immunitaire ainsi que divers facteurs génétiques ou environnementaux.

En octobre 2014, un cas de LEMP d'évolution fatale a été rapporté chez un patient participant à une étude d'extension à long terme qui avait été traité par du diméthyl fumarate pendant 4,5 ans. Le patient avait présenté une lymphopénie sévère et prolongée (> 3,5 ans) alors qu'il était sous Tecfidera. Ce cas confirmé de LEMP a été le premier rapporté pour Tecfidera. Deux autres cas, confirmés après la commercialisation du produit, ont été rapportés à ce jour aux États-Unis et en Allemagne en 2015<sup>1</sup>, tous deux chez des patients de sexe masculin (âgés de 64 et de 59 ans respectivement) ayant pris Tecfidera sur une durée totale de respectivement 2 et environ 1,5 ans. Le diagnostic de LEMP a été posé après < 1,5 ans et approximativement 1 an après l'apparition d'une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  avec un nadir de  $0,3 \times 10^9/L$  pour le premier patient et en majorité  $< 0,5 \times 10^9/L$  pour le second patient). Aucun des trois patients n'avait préalablement reçu de médicaments connus pour entraîner un risque de LEMP. Les patients avaient tous les 3 une sérologie JCV positive au moment du diagnostic de LEMP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de diméthyl fumarate ainsi que la notice destinée aux patients seront modifiés en conséquence.

### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

### Information médicale

Pour toute autre question, les coordonnées des contacts sont fournies dans les RCP et notices des médicaments, disponibles à l'adresse : <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Vous pouvez également contacter le département Information médicale et Pharmacovigilance de Biogen France au numéro suivant : 0800 84 16 64

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher confrère, l'expression de nos salutations distinguées.



Docteur Frédérique Corallo  
Directrice médicale



Docteur Nathalie Forget  
Pharmacien Responsable

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant :

<http://ansm.sante.fr>

<sup>1</sup> cas confirmés avant le 30 octobre 2015