



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Date : Novembre 2020

Tecfidera® (diméthyl fumarate) : **Recommandations actualisées à la lumière de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère.**

Information destinée aux neurologues et aux infirmier(ère)s spécialisé(e)s dans la sclérose en plaques

Madame, Monsieur, chère Consœur, 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 France souhaite vous communiquer d'importantes informations actualisées afin de contribuer à réduire le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par Tecfidera®.

Résumé

- **Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère (nombre de lymphocytes $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et en dessous de la limite inférieure de la normale) ont été rapportés chez des patients traités par Tecfidera® ; auparavant, les cas de LEMP n'avaient été confirmés que dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère.**
- **Tecfidera® est contre-indiqué chez les patients présentant une LEMP suspectée ou confirmée.**
- **Tecfidera® ne doit pas être initié chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$).**
- **Si le nombre de lymphocytes est inférieur à la normale, une évaluation approfondie des causes possibles doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par Tecfidera®.**
- **Tecfidera® doit être interrompu chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant plus de 6 mois.**
- **Si un patient développe une LEMP, Tecfidera® doit être arrêté définitivement.**
- **Conseillez aux patients d'informer leur entourage ou leurs soignants, de leur traitement et des symptômes évocateurs de LEMP, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'a pas conscience.**

Contexte concernant la sécurité

Tecfidera® est autorisé dans l'Union Européenne pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques rémittente récurrente. Tecfidera® peut provoquer une lymphopénie : lors des essais cliniques, le nombre de lymphocytes a diminué pendant le traitement d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale.

La LEMP est une infection opportuniste grave causée par le virus John-Cunningham (JCV), qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Les facteurs de risque de développement de LEMP en présence du JCV comprennent un système immunitaire altéré ou affaibli.

Parmi plus de 475 000 patients exposés à Tecfidera®, 11 cas de LEMP ont été confirmés. Le seul point commun de ces 11 cas confirmés est un nombre absolu de lymphocytes diminué, qui est un facteur de risque biologique plausible pour la LEMP. Trois de ces cas sont survenus dans le cadre d'une lymphopénie légère, tandis que les huit autres cas se sont développés au cours d'une lymphopénie modérée à sévère.

Selon les recommandations actuelles, une mesure du nombre absolu de lymphocytes doit être effectuée chez tous les patients avant d'instaurer le traitement et tous les 3 mois par la suite.

Chez les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à la limite inférieure de la normale, telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local, une vigilance accrue est désormais recommandée et il convient de prendre en compte des facteurs supplémentaires potentiellement susceptibles de contribuer à un risque accru de LEMP chez les patients présentant une lymphopénie. Ces facteurs incluent :

- durée du traitement par Tecfidera®. Des cas de LEMP sont survenus après environ 1 à 5 ans de traitement, bien que la relation exacte avec la durée de traitement soit inconnue ;
- diminution importante du nombre de lymphocytes T CD4+ et surtout de lymphocytes T CD8+ ;
- traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable.

Chez les patients présentant une réduction modérée et durable du nombre absolu de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois, le rapport bénéfice/risque du traitement par Tecfidera doit être réévalué.

En outre,

- les médecins doivent évaluer leurs patients afin de déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique et, le cas échéant, si ces symptômes sont typiques de la SEP ou s'ils peuvent évoquer une LEMP ;
- au premier signe ou symptôme évocateur de LEMP, le traitement par Tecfidera® doit être interrompu et des évaluations diagnostiques appropriées doivent être effectuées, y compris la détermination de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par la méthode de réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative ;
- il est important de noter que les patients qui développent une LEMP après l'arrêt récent du natalizumab peuvent ne pas présenter de lymphopénie.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit Tecfidera® est en cours de révision pour inclure les informations mentionnées ci-dessus .

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.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, Vous pouvez contacter le département Information médicale et Pharmacovigilance de Biogen France au numéro suivant : 0800 84 16 64

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Naimi Missoum', written over a horizontal line.

Docteur Naimi Missoum
Directeur Médical

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Didier Bourlet', written over a horizontal line.

Docteur Didier Bourlet
Pharmacien Responsable