

# Guide pour les Professionnels de Santé



Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

**LEMTRADA**<sup>®</sup>  
alemtuzumab<sup>12mg</sup><sub>iv</sub>



# Table des matières

<b>1&gt; Présentation de LEMTRADA®</b> .....	06
<b>2&gt; Quels sont les risques associés à un traitement par LEMTRADA® ?</b> .....	08
<b>3&gt; Suivi des patients traités par LEMTRADA®</b> .....	12
<b>4&gt; Questions fréquentes</b> .....	13

*Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).*

*Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>*

## Généralités concernant LEMTRADA®

**LEMTRADA® (alemtuzumab) est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM.**

En France, compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, LEMTRADA® est réservé aux patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> ligne.

**Ce guide pour les professionnels de santé a été développé dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) et est destiné aux professionnels de santé initiants et supervisant un traitement par LEMTRADA®. Ce guide a pour but d'améliorer la prise en charge d'un traitement par LEMTRADA® en sensibilisant sur les actions appropriées. Il contient :**

1. Une description des risques immédiats et retardés associés à l'administration de LEMTRADA®, pouvant survenir de nombreuses années après le traitement et pouvant être graves ou mettre le pronostic vital en jeu, incluant :
  - ✓ Infections graves
  - ✓ Manifestations autoimmunes :
    - Troubles thyroïdiens
    - Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
    - Néphropathies incluant la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG)
2. Des recommandations destinées à limiter ces risques notamment par une information, des recommandations, un suivi spécifique et une prise en charge du patient appropriés.
3. Un chapitre reprenant les questions fréquentes.

Une checklist de prescription pour le neurologue doit également être utilisée lors des visites initiales de prescription de LEMTRADA® et lors des visites de suivi des patients.

De plus, un guide patient et une carte patient ont été développés pour que vous les donniez aux patients au moment de l'initiation du traitement par LEMTRADA®.

- Guide patient : à revoir attentivement avec le patient lors de la première prescription, et régulièrement lors des visites de suivi. Il vise à éduquer les patients sur les symptômes des maladies auto-immunes et des infections graves et à sensibiliser les patients sur la nécessité de respecter le suivi biologique, de surveiller l'apparition des symptômes et de consulter immédiatement un médecin s'ils surviennent.
- Carte patient : un outil de liaison pour informer les professionnels de santé qui suivent les patients recevant LEMTRADA®. Le patient (ou le personnel soignant, le cas échéant) doit porter cette carte en toutes circonstances et doit la montrer à tout professionnel de la santé impliqué dans sa prise en charge.

Ces documents sont disponibles sur demande auprès du service d'information médicale de Sanofi Genzyme : **0 800 394 000** Service & appel gratuits

**Ce guide ne couvre pas tous les risques associés à l'utilisation de LEMTRADA® et ne remplace pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).**

## 1> Présentation de LEMTRADA®

LEMTRADA® (alemtuzumab) est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM.

En France, compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, LEMTRADA® est réservé aux patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> ligne.

LEMTRADA® est un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse, il se lie à l'antigène CD52 présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T et B et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages.

Le mécanisme d'action thérapeutique de LEMTRADA® dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Des travaux de recherche suggèrent des effets immunomodulateurs avec une déplétion lymphocytaire initiale, suivie d'une repopulation, avec notamment :

- ✓ Des modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires après traitement
- ✓ Une augmentation des lymphocytes T régulateurs
- ✓ Une augmentation des lymphocytes T et B mémoire
- ✓ Des effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée (à savoir, neutrophiles, macrophages et cellules NK)

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par LEMTRADA® et suivie d'une repopulation, pourrait expliquer l'effet thérapeutique.

Le traitement par LEMTRADA® doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Pour limiter les risques possibles et les effets indésirables de LEMTRADA®, les prescripteurs et les patients doivent s'engager à effectuer un suivi d'une durée de 48 mois (4 ans) après la dernière perfusion de LEMTRADA®. Il est important que les patients comprennent qu'ils doivent continuer le suivi même s'ils se sentent bien et que les symptômes de la SEP sont contrôlés.

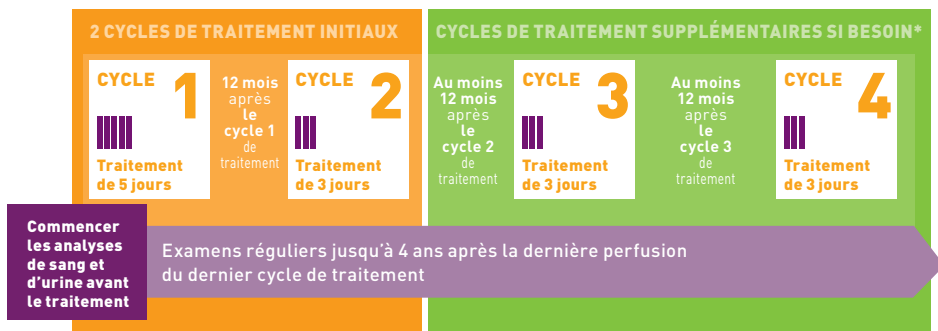
Instaurer une relation étroite avec votre patient et son équipe de soins SEP, en expliquant les outils éducationnels destinés au patient, aidera ce dernier à :

- ✓ Respecter la fréquence des examens à réaliser
- ✓ Identifier et signaler des symptômes rapidement
- ✓ Bénéficier d'une prise en charge rapide et appropriée en cas de besoin.

Pour plus d'informations, consulter le chapitre 3 de ce guide intitulé « Suivi des patients traités par LEMTRADA® ».

Pour mieux comprendre la durée des effets du traitement et de la période de suivi nécessaire, consulter la figure 1 et le tableau I.

**Figure 1 : Présentation du schéma d'administration de LEMTRADA®**



\* **Note** : Une étude ayant suivi les patients pendant 6 ans après la 1<sup>ère</sup> perfusion (cycle 1) a montré que la majorité des patients n'avaient pas besoin d'un cycle de traitement supplémentaire après les 2 cycles de traitements initiaux.

**Tableau I : Résumé du suivi biologique avec LEMTRADA® pour les manifestations auto-immunes**

Manifestation auto-immune	Examen biologique	Avant l'instauration du traitement	Mensuellement	Tous les 3 mois	Durant 48 mois
Troubles thyroïdiens	Bilan thyroïdien (dosage de la TSH)	✓		✓	✓
Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) et autres cytopénies	Numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire	✓	✓		✓
Néphropathies, incluant la maladie des anticorps anti-MBG	Créatininémie	✓	✓		✓
	Examens des urines : • Protéinurie sur échantillon d'urines • Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) • Bandelettes urinaires à la recherche de protéinurie et/ou d'hématurie. Si protéinurie et/ou hématurie positive adresser le patient en service de néphrologie pour une exploration plus approfondie	✓ ✓	✓		✓

## 2> Quels sont les risques associés à un traitement par LEMTRADA® ?

Ce guide ne couvre pas tous les risques associés à l'utilisation de LEMTRADA® et ne remplace pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

### Infections graves

L'administration de LEMTRADA® est associée à un risque d'infections graves. Pour réduire ce risque, il est important de :

- ✓ Retarder le début du traitement en cas d'une infection active jusqu'à sa résolution
- ✓ Dépister le VIH, évaluer le risque de tuberculose active ou inactive («latente») selon les directives locales, dépister le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC)
- ✓ Dépister le virus du papillome humain (VPH) et répéter le dépistage chaque année. Envisager la vaccination avant le traitement
- ✓ Compléter le programme de vaccination au moins 6 semaines avant le début du traitement
- ✓ Recommander un régime de prévention de la listériose deux semaines avant, pendant et durant au moins un mois après la perfusion.
- ✓ Une prophylaxie anti-herpès doit être débutée le premier jour du traitement et poursuivie pendant au moins un mois après chaque cycle de traitement.
- ✓ Éviter les traitements concomitants avec d'autres agents immunomodulateurs.

### Manifestations auto-immunes

L'utilisation de LEMTRADA® est associée à un risque de manifestations auto-immunes, notamment, par ordre de fréquence (du plus fréquent au moins fréquent) :

- a) Troubles thyroïdiens
- b) Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
- c) Néphropathies incluant la maladie des anticorps anti-MBG

Ces événements peuvent être graves, entraînant une morbidité et/ou mortalité et peuvent survenir jusqu'à plusieurs années après l'administration du traitement. Une surveillance et une détection précoce de ces événements peut améliorer le pronostic des patients qui les présentent.

Il est essentiel de **surveiller de manière très rigoureuse les analyses biologiques et l'apparition de signes et /ou de symptômes**. Veuillez lire attentivement les chapitres suivants afin de mieux connaître ces risques.



## a) Troubles thyroïdiens

Des troubles thyroïdiens auto-immuns incluant des hyper- et des hypothyroïdies ont été très fréquemment observés au cours des essais cliniques.

Ces troubles thyroïdiens étaient généralement d'intensité légère à modérée, et survenaient dans les 48 mois suivant la première exposition à LEMTRADA®. Certains cas étaient transitoires et ne nécessitaient pas de traitement. La majorité des troubles thyroïdiens ont été pris en charge par un traitement médical habituel. Néanmoins chez certains patients une intervention chirurgicale a été réalisée.

Il est important d'expliquer au patient que certains troubles thyroïdiens peuvent nécessiter un traitement à vie (p. ex. hypothyroïdie).

- ✓ Des tests de la fonction thyroïdienne tels que le dosage de la thyrotropine (TSH) doivent être réalisés avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois par la suite, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Si la TSH est anormale, la T3 et la T4 libre doivent être mesurées.
- ✓ Surveiller également l'apparition de signes et de symptômes de troubles thyroïdiens.

Les troubles thyroïdiens représentent un risque particulier chez les femmes enceintes. Non traités, ils peuvent avoir des effets délétères sur le fœtus et le nouveau-né.

- ✓ Il convient d'être particulièrement prudent chez les femmes enceintes présentant une maladie de Basedow (également appelée maladie de Graves), car les anticorps maternels contre le récepteur de la thyrotropine (TSH) peuvent être transmis au fœtus et entraîner une maladie de Basedow néonatale transitoire. Le professionnel de santé impliqué dans la prise en charge de la grossesse de la patiente doit être clairement informé des risques accrus de troubles thyroïdiens chez les patientes ayant reçu LEMTRADA®, et de la nécessité de les traiter de manière appropriée.

## b) Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection auto-immune généralement associée à des anticorps anti-plaquettes. Il s'agit d'un syndrome clinique dans lequel une diminution du nombre de plaquettes circulantes (thrombocytopénie) se manifeste par une tendance hémorragique, une tendance aux ecchymoses (purpura) ou une extravasation du sang des capillaires de la peau et des muqueuses (pétéchies). Veuillez vous référer à la figure 2 pour des exemples de PTI.

Les signes et symptômes d'un PTI peuvent inclure (sans s'y limiter) une tendance aux ecchymoses et aux hémorragies ainsi que des méno-métrorragies. Ces signes cliniques de PTI peuvent apparaître ou pas avant la survenue d'une hémorragie grave.

Le PTI peut être grave, entraînant une morbidité et/ou mortalité et il peut survenir jusqu'à plusieurs années après la prise du traitement. Dans le cadre des essais

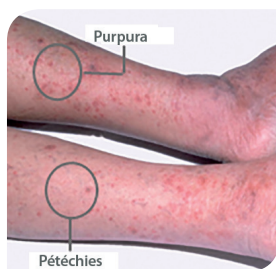
cliniques, les patients atteints de PTI ont été diagnostiqués et pris en charge rapidement et la plupart des cas ont répondu au traitement médical de première intention (corticoïdes, immunoglobulines par voie IV). Il est essentiel de surveiller l'apparition d'un PTI chez tous les patients de la manière suivante :

- ✓ Une numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis mensuellement, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.
- ✓ Surveiller l'apparition de signes et symptômes cliniques de PTI.
- ✓ Bien informer le patient de l'importance du suivi biologique mensuel jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.
- ✓ Apprendre au patient à identifier les signes et symptômes liés au PTI et souligner l'importance d'être vigilant à leur éventuelle apparition.
- ✓ En cas de suspicion de PTI, une prise en charge médicale appropriée doit être mise en œuvre rapidement, incluant la consultation immédiate d'un hématologue. Une hémorragie sévère ou étendue peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter un traitement immédiat.

Pour des informations importantes sur la sécurité d'emploi de ce produit, consulter le chapitre 3 de ce guide intitulé « Suivi des patients traités par LEMTRADA® ».

Les risques potentiels liés à une nouvelle administration de LEMTRADA® après l'apparition d'un PTI sont inconnus.

## Figure 2 : Exemples de PTI



Note : Ces photos sont données à titre indicatif pour illustrer des exemples d'ecchymoses et de pétéchies. Le patient peut présenter des pétéchies et des ecchymoses d'apparence moins sévères et être néanmoins atteint d'un PTI.

*Exemple d'apparition d'ecchymoses excessives au moindre traumatisme sur une jambe*

### **Emplacement**

*Elles peuvent survenir à n'importe quel endroit sur le corps du patient, pas seulement sur les jambes.*

*Exemple pétéchies et purpura sur une jambe.*

*Les pétéchies sont des petites taches de couleur rouge, rose ou violette disséminées sur la peau.*

### **Emplacement**

*Cela pourrait se produire n'importe où sur le corps du patient.*

*Exemple de purpura sous la langue.*

### **Emplacement**

*Les purpura et pétéchies peuvent également survenir au niveau de toutes les muqueuses, notamment dans la bouche (sous la langue, palais, intérieur des joues, langue, gencives).*

### **c) Néphropathies incluant la maladie des anticorps anti-MBG**

Lors des essais cliniques, de rares cas de néphropathie, incluant la maladie des anticorps anti-MBG, ont été observés à la suite d'un traitement par LEMTRADA® chez les patients atteints de SEP. Ces atteintes ont été observées dans les 39 mois suivant la dernière perfusion de LEMTRADA®.

Les manifestations cliniques d'une néphropathie peuvent inclure une élévation de la créatininémie, une hématurie et/ou une protéinurie. Bien qu'aucun cas n'ait été observé lors des essais cliniques, une hémorragie alvéolaire se manifestant sous la forme d'une hémoptysie peut également survenir dans le cadre d'une maladie des anticorps anti-MBG (Syndrome de Goodpasture).

Certains patients pouvant être asymptomatiques, il est important de réaliser les examens biologiques périodiques.

- ✓ Une créatininémie doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis mensuellement par la suite, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Chez les femmes en âge de procréer, ajuster si possible le calendrier des examens mensuels d'urines de façon à éviter les faux positifs.
- ✓ Un examen cytobactériologique des urines et un dosage de protéinurie sur échantillon d'urines doivent être réalisés avant l'instauration du traitement. Puis un examen des urines par bandelettes réactives à la recherche de protéinurie et/ou d'hématurie doit être réalisé mensuellement jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Au-delà de cette période, des analyses devront être réalisées en cas de signes cliniques évocateurs d'une néphropathie.
- ✓ Des modifications cliniquement significatives des valeurs de la créatininémie par rapport aux valeurs initiales, une hématurie et/ou d'une protéinurie inexplicables, doivent conduire à une exploration plus approfondie immédiate pour détecter une néphropathie, avec avis d'un néphrologue. La détection et la mise en œuvre d'un traitement précoces peuvent améliorer le pronostic d'une néphropathie.

La maladie des anticorps anti-MBG doit être traitée immédiatement et peut mettre en jeu le pronostic vital si elle n'est pas prise en charge. En l'absence de traitement rapide, elle peut entraîner une insuffisance rénale nécessitant une dialyse et/ou une greffe voire le décès du patient.

### 3> Suivi des patients traités par LEMTRADA®

- ✓ Il est essentiel que tout patient comprenne l'importance de respecter les examens biologiques périodiques (pendant 48 mois après la dernière perfusion de LEMTRADA®), même s'il est asymptomatique et que sa SEP est contrôlée.
- ✓ Vous devez planifier et gérer les examens biologiques périodiques requis en collaboration avec votre patient.
- ✓ En cas de non observance, il sera nécessaire de renforcer l'information au cours d'une nouvelle consultation afin de souligner les risques inhérents à l'omission des examens biologiques planifiés.
- ✓ Vous devez évaluer les résultats de ses examens biologiques et être attentif à l'apparition de symptômes liés à d'éventuels effets indésirables (EIs).
- ✓ Consultez le Guide Patient LEMTRADA® et la notice avec votre patient lors de la première prescription, et régulièrement lors des visites de suivi. Avant d'instaurer le traitement, le patient doit être informé des bénéfices et des risques du traitement. Rappelez-lui de rester attentif à l'apparition de symptômes suggérant une maladie auto-immune et de rechercher une assistance médicale en cas de doute.
- ✓ Encouragez votre patient à conserver la Carte Patient en permanence avec lui et à la montrer systématiquement à tout professionnel de santé intervenant dans sa prise en charge, particulièrement en cas d'urgence médicale.
- ✓ Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapide des effets indésirables les plus fréquents, notamment les troubles auto-immuns et les infections, doivent être disponibles.

## 4> Questions fréquentes

**Il convient de tenir compte des éléments suivants avant de prescrire LEMTRADA® :**

***Quels sont les examens biologiques à réaliser avant l'instauration du traitement par LEMTRADA® ?***

Les tests qui doivent être réalisés sont les suivants :

- ✓ Numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire
- ✓ Créatininémie
- ✓ Examen cyto bactériologique des urines et dosage de la protéinurie sur échantillon avant instauration du traitement, puis analyse mensuelle par bandelettes urinaires à la recherche de protéinurie et/ou d'hématurie. Si protéinurie et/ou hématurie positive(s) une exploration plus approfondie en service de néphrologie devra être effectuée
- ✓ Test de la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH)

Pour plus d'informations, se référer au Tableau I : « Résumé du suivi biologique avec LEMTRADA® ».

***Puis-je prescrire LEMTRADA® à des patients recevant d'autres traitements contre la SEP ?***

Dans le traitement de la SEP, LEMTRADA® n'a pas été administré en association à des traitements immunosuppresseurs. L'utilisation concomitante de LEMTRADA® avec l'un de ces traitements pourrait augmenter le risque d'immunosuppression. Comme avec d'autres traitements immunomodulateurs, les effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire du patient doivent être pris en compte lors de l'administration de LEMTRADA®. L'utilisation séquentielle de LEMTRADA® après d'autres traitements de la SEP doit être réalisée conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de LEMTRADA® et / ou du traitement concerné.

***Dois-je poursuivre les examens biologiques pendant et après le traitement par LEMTRADA® ? Si oui, pendant combien de temps ?***

Oui, les examens biologiques doivent être réalisés avant le traitement (bilan initial) et poursuivis pendant 48 mois après la dernière perfusion. Pour plus d'informations sur les examens à réaliser, leur calendrier et leur durée, se référer au Tableau I : « Résumé du suivi biologique avec LEMTRADA® ».

## **Que faire si un patient présente une infection au moment où je souhaite commencer un cycle de traitement par LEMTRADA® ?**

Il faut retarder l'initiation du traitement par LEMTRADA® chez les patients présentant une infection grave active, jusqu'à ce que l'infection soit totalement résolue.

L'infection par le VIH est une contre-indication à l'utilisation de LEMTRADA®.

## **TRAITEMENT**

### **Comment LEMTRADA® est-il administré et quelle est la durée de la perfusion ?**

Le traitement initial par LEMTRADA® est administré en perfusion intraveineuse au cours de deux cycles de traitement. Le premier cycle de traitement consiste en une perfusion quotidienne de 12 mg pendant 5 jours consécutifs. Le second cycle de traitement, administré 12 mois plus tard, consiste en une perfusion quotidienne de 12 mg pendant 3 jours consécutifs. En cas de mise en évidence d'une activité de la SEP selon des critères cliniques ou d'imagerie, l'administration d'un troisième ou d'un quatrième cycle de traitement supplémentaire peut être envisagée, consistant en une perfusion quotidienne sur une période de 3 jours consécutifs administrés au moins 12 mois après le cycle de traitement antérieur.

En cas de réaction liée à la perfusion, un traitement symptomatique approprié doit être administré, selon les besoins. Si la perfusion est mal tolérée, sa durée peut être prolongée. En cas de réactions sévères, l'arrêt immédiat de la perfusion doit être envisagé. Au cours des essais cliniques, les réactions anaphylactiques ou graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été très rares. Le matériel nécessaire à la prise en charge des réactions anaphylactiques ou graves doit être disponible. Les médecins doivent connaître les antécédants cardiaques des patients car les réactions liées à la perfusion peuvent inclure des symptômes cardiaques tels qu'une bradycardie ou une tachycardie.

### **Ya-t-il des traitements prophylactiques à mettre en place ?**

Une prémédication par corticoïdes (1000 mg de méthylprednisolone ou équivalent) doit être administrée aux patients juste avant la perfusion de LEMTRADA® pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement.

De plus, une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques peut également être envisagée avant l'administration de LEMTRADA®.

Une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et poursuivie pendant au moins un mois après la fin du traitement par LEMTRADA®. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent, deux fois par jour. Les RCP des spécialités à base d'aciclovir en France recommandent une prophylaxie à la posologie de 2 comprimés de 200 mg 2 fois par jour.

## **SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES**

### ***Quels sont les signes et les symptômes d'un PTI ?***

Les symptômes d'un PTI peuvent inclure (mais sans s'y limiter) une tendance aux ecchymoses, des pétéchies, des saignements cutanéomuqueux spontanés (par exemple épistaxis, hémoptysie), ainsi que des ménorragies. Ces signes cliniques de PTI peuvent être apparents avant le développement d'un saignement sévère. Une numération plaquettaire basse, ou des changements cliniquement significatifs par rapport à la valeur initiale, peuvent également être un signe de PTI. Voir plus de détails dans la figure 2.

### ***Comment prendre en charge un patient en cas de suspicion de PTI ?***

Il est important de surveiller l'apparition éventuelle d'un PTI chez tous les patients afin qu'ils puissent être rapidement diagnostiqués et pris en charge. Une numération formule sanguine complète doit donc être réalisée avant l'instauration du traitement et mensuellement par la suite, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.

En cas de suspicion de PTI, il convient de réaliser immédiatement une numération plaquettaire. Si un PTI est confirmé, une prise en charge médicale appropriée doit immédiatement être mise en œuvre, incluant la consultation immédiate d'un hématologue. Une hémorragie sévère ou étendue met en jeu le pronostic vital et exige une prise en charge immédiate.

### ***Quels symptômes peuvent être associés à une néphropathie comme la maladie des anticorps anti-MBG ?***

Les manifestations d'une néphropathie peuvent inclure une élévation de la créatininémie, une hématurie et/ou une protéinurie. Bien qu'aucun cas n'ait été observé au cours des études cliniques, une hémorragie alvéolaire se manifestant sous la forme d'une hémoptysie peut survenir au cours de la maladie des anticorps anti-MBG.

Les patients pouvant être asymptomatiques, il est important de réaliser périodiquement des examens biologiques (créatininémie et analyse d'urines par bandelettes réactives).

### ***Comment prendre en charge un patient en cas de suspicion de néphropathie ?***

Des modifications cliniquement significatives de la créatininémie par rapport aux valeurs initiales, une hématurie inexpliquée et/ou une protéinurie doivent inciter à réaliser des examens approfondis pour détecter une néphropathie, et à consulter immédiatement un spécialiste. La détection et la mise en œuvre d'un traitement précoces peuvent améliorer le pronostic d'une néphropathie.

## CONSEILS RELATIFS À LA GROSSESSE, LA CONTRACEPTION ET L'ALLAITEMENT

### ***Les patientes doivent-elles utiliser une méthode de contraception ?***

La demi-vie de l'alemtuzumab est d'environ 4 à 5 jours et est comparable d'un cycle à l'autre, avec des concentrations sériques faibles ou indétectables environ 30 jours après chaque cycle de traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par LEMTRADA® ainsi que pendant les 4 mois suivants chaque cycle de traitement. Il doit être pris en compte que le traitement complet de LEMTRADA® se compose de deux cycles avec 12 mois d'intervalle entre les deux. Les femmes en âge de procréer doivent en être alertées et être découragées d'arrêter la contraception entre deux cycles de traitements.

### ***Est-il possible d'administrer LEMTRADA® pendant la grossesse ?***

LEMTRADA® doit être administré pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Les IgG humaines sont connues pour traverser la barrière placentaire ; l'alemtuzumab pourrait également traverser la barrière placentaire et donc potentiellement présenter un risque pour le fœtus. Les effets de LEMTRADA® sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes ou sur la fonction de reproduction ne sont pas connus.

Les troubles thyroïdiens représentent un risque particulier pour les femmes enceintes. Sans traitement d'une hypothyroïdie pendant la grossesse, il existe un risque accru de fausse couche et d'effets fœtaux tels que le retard mental et le nanisme. Chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Basedow (également appelée maladie de Graves), il est possible que les anticorps maternels contre le récepteur de la thyrotropine soient transmis au fœtus et entraînent une maladie de Basedow néonatale transitoire.

### ***Si les patientes veulent devenir enceintes, combien de temps doivent-elles attendre après un cycle de traitement par LEMTRADA® ?***

Comme les femmes doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant 4 mois après chaque cycle de traitement par LEMTRADA®, elles devraient attendre au moins 4 mois avant d'essayer de devenir enceintes. Il faut tenir compte du fait que le traitement complet par LEMTRADA® consiste en deux cycles avec 12 mois d'intervalle. Les femmes en âge de procréer doivent en être alertées et être découragées d'arrêter la contraception entre deux cycles de traitements.

### ***LEMTRADA® affecte-t-il la fertilité sur le long terme de l'homme ou de la femme ?***

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de LEMTRADA® sur la fonction de reproduction.

Une sous-étude portant sur 13 patients de sexe masculin traités par alemtuzumab (12 mg ou 24 mg) n'a révélé aucun signe d'aspermie, d'azoospermie, de réduction prolongée du nombre de spermatozoïdes, de troubles de la mobilité, ni d'augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes.



La glycoprotéine CD52 est présente dans les tissus reproducteurs chez l'homme et le rongeur. Des études réalisées chez l'animal ont montré un effet sur la fertilité des souris humanisées (voir rubrique 5.3 du résumé des caractéristiques du produit). Toutefois, l'impact potentiel sur la fertilité chez l'homme pendant la période d'exposition ne peut pas être évalué sur la base des données disponibles.

***Une patiente qui allaite peut-elle recevoir un cycle de traitement par LEMTRADA® ?***

Le passage de l'alemtuzumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. Un risque pour le nouveau-né allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit donc être interrompu pendant chaque cycle de traitement par LEMTRADA® et pendant les 4 mois suivants. Les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel peuvent toutefois compenser les risques liés à une exposition potentielle à l'alemtuzumab du nouveau-né allaité.

## **VACCINATIONS**

***Quelles sont les précautions à prendre avec les vaccinations en cas de traitement par LEMTRADA® ?***

La sécurité d'une vaccination par un virus vivant après un cycle de traitement par LEMTRADA® n'a pas été formellement étudiée au cours des études cliniques dans la SEP. Ce type de vaccin ne doit donc pas être administré à des patients atteints de SEP ayant récemment été traités par LEMTRADA®.

Il est recommandé que les patients soient à jour de leur vaccination au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement par LEMTRADA®. Envisager une vaccination contre le virus de la varicelle (VZV) chez les patients non immunisés avant le traitement par LEMTRADA®.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

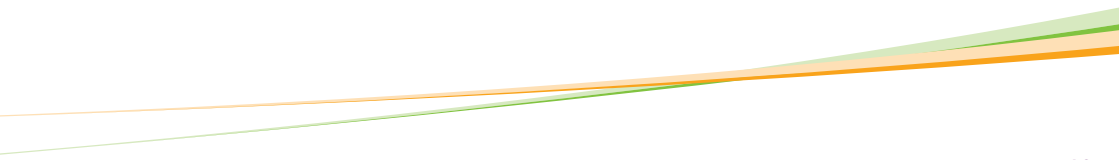
---

---

---

---

---



SANOFI GENZYME 

Sanofi Aventis France  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly

Information médicale et pharmaceutique

Métropole  
DOM TOM

**0 800 394 000**  
**0 800 626 626**

Service & appel gratuits

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

---

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>

7000020041-02/2018

**LEMTRADA**<sup>®</sup>  
alemtezumab<sup>12mg</sup><sub>IV</sub>