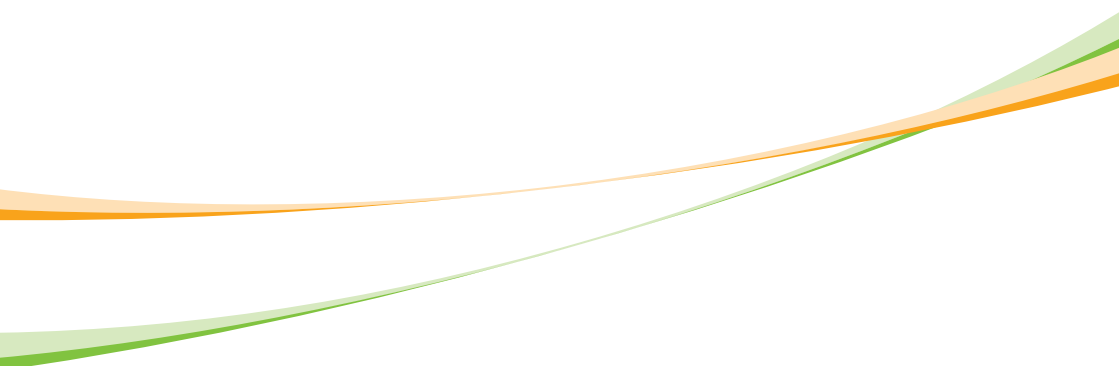


Guide pour les Neurologues

sur l'utilisation de LEMTRADA® (alemtuzumab)
chez les patients atteints de sclérose en plaques
rémittente récurrente (SEP-RR)



Informations de sécurité importantes
pour les neurologues qui prescrivent/ont prescrit LEMTRADA®

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Utilisation de LEMTRADA® (alemtuzumab) chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) Guide à l'attention des neurologues

Table des matières

1> Présentation de LEMTRADA®	09
2> Quels sont les risques associés à un traitement par LEMTRADA® ?	10
3> Suivi des patients traités par LEMTRADA®	16
4> Questions fréquentes	19

Veillez noter que ce guide ne couvre pas tous les événements de sécurité identifiés associés à l'utilisation de LEMTRADA® et ne remplace pas le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui doit être lu attentivement.

Résumé

LEMTRADA® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez pour des **populations particulières** [voir section « Généralités concernant LEMTRADA® »] de patients adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR).

Ce guide a été élaboré dans le cadre du plan de gestion des risques de LEMTRADA® afin de vous aider à initier et à superviser un traitement par LEMTRADA®, de vous fournir des informations supplémentaires sur les risques potentiels graves associés à son utilisation pour améliorer le suivi et la prise en charge des patients en cours de traitement.

Afin de réduire les risques et les effets indésirables potentiels de LEMTRADA®, les prescripteurs et les patients doivent s'engager à assurer un suivi d'au moins 48 mois après la dernière perfusion. Il est important que les patients comprennent qu'ils doivent poursuivre la surveillance, même s'ils se sentent bien et que leur sclérose en plaques (SEP) est bien contrôlée.

Les patients doivent être informés des signes des effets indésirables et il doit leur être conseillé de consulter en urgence un médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes.

Infections graves

Effet indésirable	Procédures de suivi [voir section 3]	Prise en charge
Infections graves	Après la perfusion : Les patients doivent être informés des symptômes associés aux infections graves afin qu'ils puissent se surveiller eux-mêmes après la perfusion	Diverses procédures de réduction des risques [voir section 2]
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	<ul style="list-style-type: none"> Avant l'initiation et la réadministration du traitement : une IRM doit être effectuée et évaluée pour détecter les signes qui correspondent à une LEMP. Après la perfusion : Les patients doivent être informés des symptômes associés à la LEMP et doivent informer leurs proches ou leurs soignants de leur traitement 	Une évaluation plus poussée, y compris des tests du liquide céphalorachidien (LCR) à la recherche de l'ADN du virus JC et des évaluations neurologiques répétées devraient être effectuées, le cas échéant

Effets indésirables graves associés chronologiquement à la perfusion de LEMTRADA®

Effet indésirable	Procédures de suivi [voir section 3 du guide]	Prise en charge
Ischémie et/ou infarctus du myocarde	<ul style="list-style-type: none"> Avant la perfusion : ECG et signes vitaux de référence, y compris fréquence cardiaque et pression artérielle 	Les patients qui développent des signes vitaux anormaux ou signalent l'apparition soudaine de symptômes doivent être évalués immédiatement
Hémorragie alvéolaire pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> Pendant la perfusion : Surveillance régulière des signes vitaux et de l'état clinique général au moins une fois par heure 	Interruption immédiate du traitement si une réaction se produit pendant la perfusion
AVC hémorragique	<ul style="list-style-type: none"> Après la perfusion : Surveillance pendant au moins 2 heures après la perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés aux réactions graves afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion 	Les patients présentant des symptômes cliniques doivent être suivis étroitement jusqu'à la disparition complète des symptômes
Dissection artérielle cervico-céphalique		

Effet indésirable	Procédures de suivi [voir section 3 du guide]	Prise en charge
Thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> Avant la perfusion : Numération plaquettaire de référence Après la perfusion : Numération plaquettaire immédiatement après la perfusion le jour 3 et le jour 5 du premier cycle, et le jour 3 de tout cycle ultérieur. Surveillance pendant au moins 2 heures après la perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés à la thrombopénie afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion 	<p>Une thrombopénie cliniquement significative doit être suivie jusqu'à sa résolution</p> <p>Envisager l'orientation vers un hématologue</p>

ECG=électrocardiogramme

Effets indésirables auto-immuns retardés

Effet indésirable	Procédures de suivi [voir section 3, tableau 3]	Prise en charge
Troubles thyroïdiens [voir section 2]	Tests de la fonction thyroïdienne avant et après la perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés aux troubles thyroïdiens afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Envisager l'orientation vers un endocrinologue
Purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) [voir section 2]	Numération formule sanguine avec numération plaquettaire avant et après la perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés au PTI afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Une intervention médicale appropriée doit être initiée rapidement, y compris l'orientation immédiate vers un hématologue
Néphropathies, y compris la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) [voir section 2]	Dosage de la créatine sérique et examen cyto bactériologique des urines avant et après perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés aux néphropathies afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Envisager l'orientation vers un néphrologue pour le diagnostic et le traitement

Effet indésirable	Procédures de suivi [voir section 3, tableau 3]	Prise en charge
Hépatite auto-immune [voir section 2]	Tests de la fonction hépatique avant et après la perfusion. Les patients doivent être informés des symptômes associés à l'hépatite auto-immune afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Envisager l'orientation vers un spécialiste pour le diagnostic et le traitement
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) [voir section 2]	Les patients doivent être informés des symptômes associés à la LHH afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Envisager l'orientation vers un spécialiste pour le diagnostic et le traitement
Hémophilie A acquise [voir section 2]	Les patients doivent être informés des symptômes associés à l'hémophilie A acquise afin qu'ils puissent s'auto-surveiller après la perfusion	Envisager l'orientation vers un hématologue pour le diagnostic et le traitement

Exposition à LEMTRADA® en cas de grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles reçoivent un traitement LEMTRADA® et jusqu'à 4 mois après chaque cycle.

LEMTRADA® ne doit être administré pendant la grossesse que si vous estimez que le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus. L'allaitement n'est pas recommandé pendant ou dans les 4 mois suivant un cycle de traitement, même si l'on ignore si LEMTRADA® est excrété dans le lait maternel. Toutefois, les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel pourraient justifier les risques d'une exposition potentielle au LEMTRADA® pour le nouveau-né allaité.

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.*

*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 <https://signalement.social-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® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond
- ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours de l'année précédente associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

En France, la commercialisation de LEMTRADA® est arrêtée depuis le 16 février 2020. Néanmoins, des cycles additionnels de traitement peuvent être fournis si nécessaire, pour les patients ayant déjà reçu du LEMTRADA® conformément à son AMM.

1. Description des principaux événements indésirables associés à l'utilisation de LEMTRADA® qui peuvent survenir à proximité de la perfusion ou être retardés après le repeuplement lymphocytaire :

- ✓ Infections graves
- ✓ Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- ✓ Effets indésirables associés chronologiquement, survenant pendant ou peu après la perfusion
 - Ischémie et infarctus du myocarde, hémorragie alvéolaire pulmonaire, accident vasculaire cérébral hémorragique, dissection artérielle cervico-céphalique et thrombopénie
- ✓ Maladies auto-immunes retardées (par ordre de fréquence, du plus au moins fréquent)
 - Troubles de la thyroïde
 - Purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI)
 - Néphropathies, y compris la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)
 - Hépatite auto-immune
 - Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
 - Hémophilie A acquise

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 risques associés à un traitement par LEMTRADA® et à les sensibiliser sur la nécessité de respecter le suivi biologique, de surveiller l'apparition des symptômes de maladies auto-immunes et d'infections graves, 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.

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®

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) en milieu hospitalier avec un accès direct aux soins intensifs. Les spécialistes et l'équipement nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapide des effets indésirables, notamment l'ischémie myocardique et l'infarctus du myocarde, la dissection artérielle cervico-céphalique, l'AVC hémorragique, les maladies auto-immunes et les infections doivent être disponibles. Un matériel nécessaire à la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines, d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques doit être disponible lors de la perfusion.

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.

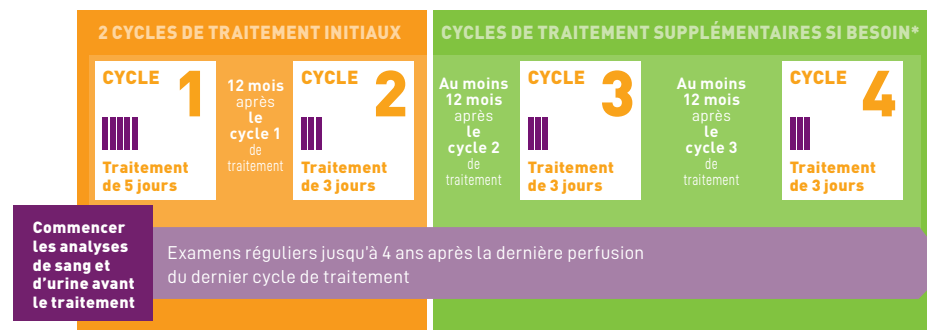
Instaurer une relation étroite avec votre patient et son équipe de soins SEP, en expliquant les outils éducationnels destinés au patient, aidera ce dernier à :

- ✓ 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.

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



* Note : Une étude ayant suivi les patients pendant 6 ans après la 1^{ère} 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.

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

Infections graves (touche ≥ 1 patient sur 10)

L'administration de LEMTRADA® est associée à un risque d'infections graves qui peuvent survenir dans les semaines suivant le traitement, mais qui peuvent aussi survenir des années plus tard. 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
- ✓ Envisager de compléter le programme de vaccination au moins 6 semaines avant le début du traitement. La réponse immunitaire à tout vaccin après le traitement par LEMTRADA® n'a pas été étudiée.
- ✓ Avant initiation du traitement, une évaluation du statut sérologique immunitaire pour le cytomégalovirus (CMV) peut être envisagée selon les recommandations locales
- ✓ Recommander un régime de prévention de la listériose deux semaines avant, pendant et durant au moins un mois après la perfusion. Pour réduire le risque d'infection, les patients recevant LEMTRADA® doivent éviter l'ingestion de viandes crues ou insuffisamment cuites, de fromages à pâte molle et de produits laitiers non pasteurisés deux semaines avant, pendant et 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.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

De rares cas de LEMP (y compris fatals), ont été signalés chez des patients atteints de SEP après un traitement par alemtuzumab. Les patients traités par alemtuzumab doivent être surveillés pour détecter tout signe pouvant suggérer une LEMP. Les facteurs de risque particulièrement importants sont les traitements immunosuppresseurs antérieurs, en particulier les autres traitements de la sclérose en plaques pour lesquels le risque de LEMP est connu.

Avant d'initier et de réadministrer le traitement par alemtuzumab, il convient de procéder à une IRM et d'évaluer les signes qui correspondent à une LEMP. Une évaluation plus poussée, y compris du liquide céphalorachidien (LCR) à la recherche de l'ADN du virus JC et des évaluations neurologiques répétées devraient être effectuées le cas échéant.

Vous devez être particulièrement attentif aux symptômes évocateurs de la LEMP que le patient peut ne pas remarquer (par exemple, les symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques)

Effets indésirables graves associés chronologiquement à la perfusion de LEMTRADA®

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas d'événements indésirables graves et parfois fatals, chronologiquement associés ont été signalés. Dans la majorité des cas, le délai d'apparition était compris entre 1-3 jours après la perfusion de LEMTRADA®. Des réactions sont survenues après n'importe quelle dose et même après le deuxième cycle de traitement. Ces événements indésirables comprenaient :

- ✓ Ischémie myocardique et/ou infarctus du myocarde (incidence inconnue)
- ✓ Hémorragie alvéolaire pulmonaire (incidence inconnue)
- ✓ AVC hémorragique (incidence inconnue)
- ✓ Dissection des artères cervico-céphaliques (incidence inconnue)
- ✓ Thrombopénie (touche < 1 patient sur 10)

Les patients qui développent des signes vitaux anormaux, y compris la fréquence cardiaque et la pression artérielle, ou qui signalent l'apparition soudaine de symptômes caractéristiques de ce qui précède doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin. Voir « Section 3 : Suivi des patients traités par LEMTRADA® », pour des informations importantes sur les instructions de perfusion.

Effets indésirables auto-immuns retardés

L'utilisation de LEMTRADA® est associée à un risque de manifestations auto-immunes pouvant survenir dans un délai de quelques mois à quelques années après la perfusion, notamment :

- a) Troubles thyroïdiens
- b) Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
- c) Néphropathies, y compris la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)
- d) Hépatite auto-immune
- e) Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- f) Hémophilie A acquise

Ces événements peuvent être graves, entraînant une morbidité et/ou mortalité avec une incidence maximale à 18-36 mois après le traitement et, dans certains cas, peuvent survenir après la période de surveillance de 48 mois. Une surveillance et une détection précoces de ces événements peuvent 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. Voir section 3 : « Suivi des patients traités par LEMTRADA® », pour des informations importantes sur la réduction du risque d'utilisation de LEMTRADA®.

Troubles thyroïdiens (touche ≥ 1 patient sur 10)

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

Ces troubles thyroïdiens étaient très fréquents au cours des essais cliniques et généralement d'intensité légère à modérée. 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.
- ✓ 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.

Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) (touche < 1 patient sur 10)

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection auto-immune généralement associée à des anticorps anti-plaquettes. 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, des pétéchies, des saignements cutanéomuqueux spontanés (par exemple épistaxis, hémoptysie) ainsi que des ménorrhagies. Ces signes cliniques de PTI peuvent apparaître ou pas avant la survenue d'une hémorragie grave. Il n'est pas rare non plus d'observer les signes et symptômes du PTI peu après une numération plaquettaire normale.

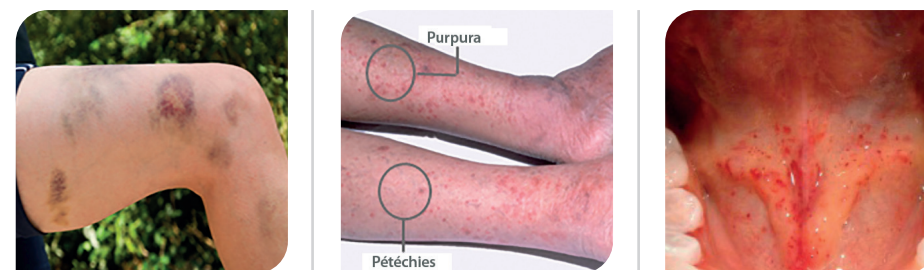
Le PTI peut être grave, entraînant une morbidité et/ou mortalité et il peut survenir jusqu'à plusieurs années après la prise du traitement. Dans le cadre des essais cliniques, les patients atteints de PTI ont été diagnostiqués et pris en charge rapidement et la plupart des cas ont répondu au traitement médical de première intention. 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.

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).

Néphropathies incluant la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) (touche < 1 patient sur 100)

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). Une hémoptysie peut également constituer un signe de PTI ou d'hémophilie A acquise (voir ci-dessus) et un diagnostic différentiel approprié doit être réalisé.

Certains patients pouvant être asymptomatiques, il est important de réaliser les examens biologiques périodiques jusqu'à au moins 48 mois après la dernière perfusion de LEMTRADA®.

- ✓ Une créatininémie doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis mensuellement par la suite, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.
- ✓ Un examen cyto bactériologique 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. Chez les femmes en âge de procréer, ajuster si possible le calendrier des examens mensuels d'urines de façon à éviter les faux positifs. 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.

Hépatite auto-immune (incidence inconnue)

Une hépatite auto-immune causant des lésions hépatiques cliniquement significatives, y compris des cas fatals, a été rarement signalée chez les patients traités par LEMTRADA® au cours de la période post-commercialisation. Les patients doivent être informés des symptômes liés aux lésions hépatiques. Si un patient développe des signes cliniques ou des

symptômes suggérant un dysfonctionnement hépatique, par exemple une hypertrophie du foie, des angiomes en araignée, une ascite, des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs et/ou des gonflements abdominaux, des douleurs articulaires, de la fatigue, de l'anorexie ou un ictère et/ou des urines foncées, l'hépatite auto-immune doit être considérée comme un diagnostic différentiel.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) (touche < 1 patient sur 1 000)

Ce syndrome inflammatoire systémique grave a été rarement signalé chez les patients traités par LEMTRADA® au cours de la période post-commercialisation et est associé à des taux de mortalité élevés s'il n'est pas reconnu à temps et traité. Les signes et symptômes caractéristiques de la LHH comprennent une fièvre élevée et persistante, des éruptions cutanées, une hépatomégalie, des cytopénies et une lymphadénopathie. Les patients doivent être informés de ces symptômes potentiels de la LHH et du délai d'apparition. Envisagez d'adresser vos patients à un spécialiste pour évaluation si vous pensez qu'ils ont développé une LHH.

Hémophilie A acquise (touche < 1 patient sur 100)

Des cas d'hémophilie A acquise ont été signalés tant dans les essais cliniques qu'au cours de la période post-commercialisation. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes de saignements inexplicables et excessifs dus à des coupures ou des blessures, ou après une opération chirurgicale ou dentaire, de nombreuses ecchymoses importantes ou profondes, des saignements inhabituels après des vaccinations, des douleurs ou des gonflements dans les articulations, une hématurie ou des selles sanglantes.

3 > Suivi des patients traités par LEMTRADA®

Tableau 1 – Vue d'ensemble des recommandations préalables au traitement visant à réduire le risque d'effets indésirables associés chronologiquement à la perfusion.

	Avant traitement
Prétraitement	<ul style="list-style-type: none"> Des corticoïdes doivent être administrés immédiatement avant le traitement, pendant chacun des trois premiers jours de tout cycle (1 000 mg de méthylprednisolone ou équivalent) Envisager un prétraitement avec des antihistaminiques et/ou des antipyrétiques La prophylaxie orale contre l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle et pendant au moins un mois après le traitement par LEMTRADA® (200 mg d'aciclovir deux fois par jour ou équivalent)

Tableau 2 – Vue d'ensemble des recommandations en matière de prévention et de surveillance de la péri-perfusion

	Avant la perfusion	Pendant la perfusion	Après la perfusion
ECG, signes vitaux dont la fréquence cardiaque et la pression artérielle	<ul style="list-style-type: none"> Obtenir les signes vitaux de référence, y compris la fréquence cardiaque et la pression artérielle ECG de référence 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller fréquemment la fréquence cardiaque, la pression artérielle et l'état clinique général (au moins une fois par heure) Interrompre la perfusion si le patient présente des symptômes cliniques suggérant la survenue d'un événement indésirable grave 	

	Avant la perfusion	Pendant la perfusion	Après la perfusion
Numération plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> Numération plaquettaire de référence 		<ul style="list-style-type: none"> Obtenir une numération plaquettaire immédiatement après la perfusion les 3^{ème} et 5^{ème} jour du premier cycle, et le 3^{ème} jour de tout cycle ultérieur
Surveillance			<ul style="list-style-type: none"> Surveillance pendant au moins 2 heures - les patients présentant des symptômes cliniques d'un événement indésirable grave doivent être étroitement surveillés jusqu'à la disparition complète des symptômes

ECG = électrocardiogramme

Tableau 3 - Vue d'ensemble de la réduction des risques d'effets indésirables auto-immuns retardés

		Tous les mois pendant au moins 48 mois	Tous les 3 mois pendant 48 mois
	Avant la perfusion	Après la perfusion	Après la perfusion
Suivi	<ul style="list-style-type: none"> Tests de la fonction thyroïdienne, y compris dosage de la TSH Numération formule sanguine avec numération plaquettaire Créatinine sérique Analyse d'urine avec microscopie Transaminases sériques 	<ul style="list-style-type: none"> Numération formule sanguine avec numération plaquettaire Créatinine sérique Analyse d'urine avec microscopie Transaminases sériques 	<ul style="list-style-type: none"> Tests de la fonction thyroïdienne, y compris dosage de la TSH

TSH = Thyroid Stimulating Hormone

En collaboration avec votre patient, il est important de planifier et de gérer les examens périodiques - d'évaluer ses résultats d'examens et de rester vigilant quant aux symptômes d'événements indésirables.

- ✓ 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.
- ✓ 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 au patient de rester attentif à l'apparition de symptômes suggérant une maladie auto-immune même après la période de surveillance de 48 mois 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.

Exposition à LEMTRADA® en cas de grossesse

Même si les données disponibles évaluant l'utilisation du LEMTRADA® chez les femmes enceintes sont limitées, il est possible que le LEMTRADA® traverse la barrière placentaire et présente un risque pour le fœtus. Par conséquent, LEMTRADA® ne doit être administré pendant la grossesse que si vous estimez que le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles reçoivent un traitement LEMTRADA® et jusqu'à 4 mois après chaque cycle.

Comme il est également possible que le LEMTRADA® soit transféré par le lait maternel, l'allaitement n'est pas recommandé pendant ou dans les 4 mois suivant un cycle. Toutefois, les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel pourraient justifier les risques d'une exposition potentielle à LEMTRADA® pour le nouveau-né allaité.

4 > Questions fréquentes

Les patients traités par LEMTRADA® ont un risque plus élevé de présenter les événements indésirables abordés dans ce guide. Veuillez envisager les mesures nécessaires pour réduire les risques associés à ces effets indésirables avant de prescrire LEMTRADA®.

CONTRE-INDICATIONS

Que faire si mon patient a une infection alors que je veux commencer un traitement avec LEMTRADA® ?

Vous devez retarder le début de l'administration de LEMTRADA® chez les patients présentant une infection active sévère jusqu'à résolution complète. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une contre-indication à l'utilisation de LEMTRADA®.

Quelles sont les contre-indications du traitement LEMTRADA® ?

N'utilisez pas LEMTRADA® si votre patient :

- ✓ Est allergique à l'alemtuzumab ou à l'un des autres excipients listés dans la section 6.1 du RCP
- ✓ A une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- ✓ A une infection sévère active, jusqu'à résolution complète
- ✓ A une hypertension non contrôlée
- ✓ A des antécédents de dissection artérielle cervico-céphalique
- ✓ A des antécédents d'accident vasculaire cérébral
- ✓ A des antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde
- ✓ Est atteint d'une coagulopathie connue et suit un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant
- ✓ A d'autres maladies auto-immunes associées (en dehors de la sclérose en plaques)

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.

Évaluer médicalement le patient en se basant sur le profil des effets indésirables de LEMTRADA® avant de reprendre le traitement. Envisagez d'interrompre définitivement la perfusion de LEMTRADA®, si le patient est considéré comme présentant un risque futur d'évolution clinique grave (veuillez vous référer à la section 3 pour plus de détails).

Des réactions attribuées à l'anaphylaxie ont été rarement signalées, contrairement aux réactions associées à la perfusion. Toutefois, des ressources pour la prise en charge de l'anaphylaxie ou des réactions graves devraient être disponibles.

Vous devez connaître les facteurs de risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire potentiels du patient, les maladies pulmonaires et les médicaments concomitants pour atténuer au bon moment les réactions associées à la perfusion.

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 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.

SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les examens qui doivent être réalisés sont les suivants :

- ✓ Numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire
- ✓ Transaminases sériques
- ✓ 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)

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 à la section 3 Suivi des patients traités par LEMTRADA®.

Pendant combien de temps les patients doivent-ils être surveillés après avoir reçu une perfusion de LEMTRADA® ?

Les patients doivent être surveillés pendant au moins 2 heures après le traitement. Les patients présentant les symptômes cliniques évocateurs d'un événement indésirable grave doivent être étroitement surveillés jusqu'à la disparition complète des symptômes et l'hospitalisation doit être prolongée, le cas échéant.

Quand faut-il procéder à la numération des plaquettes ?

Une numération plaquettaire de référence doit être obtenue avant la perfusion. La numération plaquettaire doit également être effectuée immédiatement après la perfusion les jours 3 et 5 du premier cycle et immédiatement après la perfusion le jour 3 de tout cycle ultérieur.

PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Quels sont les signes et les symptômes des effets indésirables graves chronologiquement associés à la perfusion ?

Les patients qui présentent des signes vitaux anormaux, y compris la pression artérielle, ou qui signalent l'apparition soudaine de gêne thoracique, de douleurs de la nuque, d'une asymétrie du visage, de difficultés respiratoires, d'une dyspnée sévère, de maux de tête intenses, d'une faiblesse d'un côté du corps, de difficultés de la parole, de toux avec crachats de sang ou d'ecchymoses doivent être évalués immédiatement. Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un des symptômes se manifeste.

Comment dois-je prendre en charge un patient en cas de suspicion d'effets indésirables graves chronologiquement associés à la perfusion de LEMTRADA® ?

Il est important de surveiller les patients pour détecter une ischémie et un infarctus du myocarde, une hémorragie alvéolaire pulmonaire, un accident vasculaire cérébral hémorragique, une dissection artérielle cervico-céphalique et une thrombopénie. Il est conseillé de surveiller les signes vitaux, notamment la pression artérielle et la fréquence cardiaque, au début de la perfusion puis régulièrement ensuite. Il est recommandé de procéder à une numération plaquettaire les troisième et cinquième jours du premier cycle et le troisième jour de tout cycle ultérieur. Voir plus de détails dans la section 3 : Suivi des patients traités par LEMTRADA®.

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 ménorrhagies. 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 aux 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.

Quels sont les signes et les symptômes de l'hépatite auto-immune ?

Les symptômes de l'hépatite auto-immune peuvent inclure des élévations d'enzymes et des symptômes suggérant un dysfonctionnement hépatique (par exemple, nausées inexpliquées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie, ou ictère et/ou urines foncées).

Comment dois-je prendre en charge un patient en cas de suspicion d'hépatite auto-immune ?

Les transaminases sériques doivent être surveillées régulièrement. Si une atteinte hépatique est confirmée, une intervention médicale appropriée doit être rapidement mise en place, y compris l'orientation immédiate vers un spécialiste. La détection et le traitement précoces des atteintes hépatiques, y compris les hépatites auto-immunes, peuvent réduire le risque de mauvais pronostic.

Quels sont les signes et les symptômes de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ?

Parmi les signes et symptômes caractéristiques de la LHH, se trouvent : une fièvre élevée et persistante, des éruptions cutanées, une hépatomégalie, des cytopénies et une lymphadénopathie.

Comment dois-je prendre en charge un patient en cas de suspicion de LHH ?

Il convient de procéder à un suivi biologique régulier et si les patients développent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathogénique, il faut immédiatement les prendre en charge et envisager un diagnostic de LHH.

Quels sont les signes et les symptômes de l'hémophilie A acquise ?

Les patients doivent consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes de saignements inexplicables et excessifs dus à des coupures ou des blessures, ou après une opération chirurgicale ou dentaire, de nombreuses ecchymoses importantes ou profondes, des saignements inhabituels après des vaccinations, des douleurs ou des gonflements dans les articulations, une hématurie ou des selles sanglantes.

Comment dois-je prendre en charge un patient en cas de suspicion d'hémophilie A acquise ?

Une numération formule sanguine complète doit être régulièrement effectuée et des tests de coagulation incluant le temps de céphaline activée (TCA) doit être obtenu chez tous les patients qui présentent de tels symptômes d'hémophilie A acquise.

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.

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 **0 800 394 000**
DROM COM **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/>