



Ministère de la santé et des solidarités

DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE
L'ORGANISATION DES SOINS
Sous direction de la qualité et du fonctionnement
des établissements de santé
Bureau de la qualité et de la sécurité des soins en
établissement de santé
Dossier suivi par Sylvie BURNEL
Tél : 01 40 56 77 43
sylvie.burnel@sante.gouv.fr

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous direction Politique des produits de santé
Bureau du médicament DGS/SD3A
Dossier suivi par Nadine DAVID
Tél : 01 40 56 40 98
nadine.david@sante.gouv.fr

**Le ministre des solidarités, de la santé et de la
famille**

à

**Mesdames et Messieurs les directeurs des
agences régionales de l'hospitalisation**
(pour information et diffusion immédiate)

**Mesdames et Messieurs les Directeur Régionaux
des Affaires Sanitaires et Sociales**
**A l'attention de Mmes et M les pharmaciens
inspecteurs régionaux,** (pour information et suite à
donner)

**Mesdames et Messieurs les Directeurs
Départementaux des Affaires Sanitaires et
Sociales**
**A l'attention de Mmes et M les médecins
inspecteurs de santé publique** (pour information,
suite à donner et transmission aux établissements)

**Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé publics et privés**
(pour application immédiate)

CIRCULAIRE N°DHOS/E2/DGS/3A/2005/321 du 8 juillet 2005 relative à la nécessité de suivi des patients
traités par la mitoxantrone

NOR : SANH0530341C

Classement thématique : santé publique – protection sanitaire

Résumé : nécessité de suivi des patients atteints de certaines formes de sclérose en plaque traités
par la mitoxantrone

Mots-clés : Novantrone®, cancer du sein métastasé, Elsep®, sclérose en plaque, leucémie induite,
suivi de tolérance

Textes de référence : Résumé des caractéristiques du produit Novantrone®, Résumé des
caractéristiques du produit Elsep®, lettre aux prescripteurs du 23 décembre 2001, lettre aux
prescripteurs du 28 juillet 2003, lettre aux pharmaciens hospitaliers du 6 décembre 2004, lettre aux
neurologues du 6 décembre 2004,

Annexes :

Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit Elsep®,

Annexe 2 : lettre aux prescripteurs du 23 décembre 2001,

Annexe 3 : lettre aux prescripteurs du 28 juillet 2003,

Annexe 4 : lettre aux pharmaciens hospitaliers du 6 décembre 2004,

Annexe 5 : lettre aux neurologues du 6 décembre 2004

La mitoxantrone est le principe actif de deux spécialités dénommées Novantrone® et Elsep®. La Novantrone® est commercialisée, depuis 1985, par les laboratoires Wyeth et indiquée dans certaines pathologies malignes. En raison des risques graves voire mortels associés à ce principe actif et notamment une cardiotoxicité, une hématotoxicité et un risque de survenue de leucémie chimioinduite, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Novantrone® a été restreinte, en Septembre 2000, aux seules formes métastatiques du cancer du sein.

Une utilisation hors AMM de la mitoxantrone s'est peu à peu développée chez les patients atteints de sclérose en plaque justifiant l'envoi, par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS), de deux lettres en décembre 2001 et juillet 2003 aux prescripteurs leur rappelant les modalités de surveillance et la nécessité de suivi à long terme des patients traités.

Une AMM a été accordée, le 29 octobre 2003, à la mitoxantrone sous le nom d'Elsep® aux laboratoires Wyeth, dans l'indication de sclérose en plaque avec des indications strictement définies. En raison des risques liés à la mitoxantrone, un suivi précis de l'utilisation de cette spécialité a été organisé : information du patient sur les risques liés au traitement, surveillance des patients tout au long du traitement et jusqu'à 5 ans après la fin de celui-ci. A cet effet, les médecins prescripteurs (neurologues exerçant dans un service spécialisé de neurologie) reçoivent, à chaque initiation de traitement, un classeur comportant un carnet de prescription, le calendrier des visites et examens et des formulaires de déclaration d'effets indésirables. Le directeur général de l'AFSSaPS a fait parvenir, le 6 décembre 2004, une lettre rappelant la nécessité de ce suivi de tolérance aux neurologues et pharmaciens hospitaliers.

Cependant, l'AFSSaPS a été de nouveau informée de la persistance d'un report de prescription d'Elsep® sur Novantrone®, les neurologues ne souhaitant pas effectuer le suivi de pharmacovigilance prévu, jugé trop lourd. La spécialité Novantrone® est donc utilisée hors AMM en l'absence d'information éclairée du patient sur les risques associés et en l'absence du suivi de pharmacovigilance prévu.

Le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et le directeur général de la santé attirent l'attention des directeurs des établissements de santé concernés pour que, seule la spécialité Elsep® soit utilisée dans les indications de sclérose en plaque de façon à permettre à tous les patients traités de bénéficier du suivi nécessaire.

Par conséquent, je vous demande de prendre, dans le cadre de la commission médicale d'établissement ou de la conférence médicale et de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, en lien avec les professionnels de santé concernés, toute mesure utile pour garantir le strict respect des conditions de suivi de ces patients.

Vous voudrez bien me faire connaître les éventuelles difficultés que vous pourriez rencontrer dans l'application des instructions rappelées dans la présente circulaire.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur de l'Hospitalisation
Et de l'Organisation des Soins

Signé

Jean CASTEX

Pour le ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé

Signé

Professeur Didier HOUSSIN

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 02/03/2004

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mitoxantrone..... 2,00 mg

Sous forme de chlorhydrate de mitoxantrone

Pour 1 ml

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice/risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive.

L'agressivité est définie par:

- 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.
- ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention.

ELSEP n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement ne doit pas être institué chez les patients qui ont été antérieurement traités par mitoxantrone.

La dose recommandée d'ELSEP est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120mg.

Le traitement doit être impérativement limité au maximum à 6 perfusions par patient; en aucun cas ce médicament ne devra être ré-administré chez un même patient.

Il n'est pas démontré que la poursuite du traitement au delà de 3 perfusions mensuelles chez les patients non répondeurs soit efficace.

Il est donc recommandé de réévaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement après la 3^{ème} perfusion.

Mode d'administration

La solution sera diluée dans au moins 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Cette solution sera introduite lentement dans la tubulure d'une perfusion en cours (solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %) en 5 à 15 minutes au minimum. La solution est stable pendant 48 heures au moins.

En cas d'injection hors de la veine, la perfusion sera interrompue immédiatement et remplacée ailleurs.

La mitoxantrone ne doit jamais être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire, intra-artérielle ou intrathécale.

Attention, l'administration par voie intrathécale peut être fatale.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissements doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la mitoxantrone ou à l'un des constituants du médicament
- Patients ayant reçu antérieurement de la mitoxantrone ou des anthracyclines
- Cardiopathies
- Myélodysplasie
- Anomalies de la Numération Formule Sanguine (en dessous des valeurs usuelles du patient)
- Antécédents d'hémopathie maligne
- Grossesse ou allaitement, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi et 4.6 Grossesse et allaitement)
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune, (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

- Insuffisance hépatique.

Effectuer un TP, albuminémie, phosphatases alcalines, bilirubine, transaminases avant traitement.

En cas d'augmentation des transaminases la mise en route du traitement par Elsep n'est pas recommandée avant d'avoir défini l'origine de cette augmentation.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés des risques potentiels liés à l'utilisation de la mitoxantrone (notamment survenue de leucémies aiguës myéloïdes pouvant être fatales, d'insuffisances cardiaques congestives, d'aménorrhée et toxicité sur l'ADN). Ce traitement fera l'objet d'un accord de soins.

En raison du risque leucémique, l'administration de mitoxantrone chez les patients ayant reçu antérieurement un traitement par immunosuppresseur n'est pas recommandée.

Il existe un risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessitant une surveillance régulière du patient (cf. ci-dessous Précautions particulières d'emploi). Il convient d'être particulièrement vigilant devant l'apparition de toute fièvre ou infection pouvant indiquer une atteinte hématologique sévère.

Un traitement par mitoxantrone nécessite une surveillance régulière de la fonction cardiaque par mesure de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (cf. 4.8 Effets indésirables). En cas d'altération nette de la fonction

ventriculaire gauche (anomalies électrocardiographiques ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) pouvant prélude à l'installation d'une insuffisance cardiaque, le traitement doit être interrompu et une prise en charge par un cardiologue doit être initiée (cf. Précautions particulières d'emploi).

La mitoxantrone peut entraîner des aménorrhées (cf. 4.8 Effets indésirables). Il existe un risque d'aménorrhée définitive chez les femmes de plus de 35 ans.

En raison de la toxicité de la mitoxantrone sur l'ADN liée à son mécanisme d'action, les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédent le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Elles doivent effectuer un test de grossesse (dosage des β -HCG plasmatiques) avant l'instauration du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.

En raison de l'effet mutagène et carcinogène du produit et de l'existence d'atrophie testiculaire chez l'animal, il est recommandé d'informer le patient d'un éventuel risque d'atteinte des lignées des cellules germinales pouvant altérer, sans preuve de réversibilité, la fertilité masculine.

L'administration de la mitoxantrone par voie intrathécale est contre-indiquée en raison du risque de neurotoxicité centrale ou périphérique pouvant conduire au coma, à des séquelles neurologiques sévères, à des paralysies avec troubles intestinaux et vésicaux parfois irréversibles.

Ce produit contient des sulfites qui peuvent éventuellement entraîner des réactions de type anaphylactique.

Précautions particulières d'emploi

• Surveillance cardiaque: une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échographie cardiaque devra être effectuée:

- avant mise sous traitement par mitoxantrone,
- à la fin du traitement (1 mois après la dernière perfusion),
- tous les ans pendant 5 ans après le traitement.

En cas d'anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'échocardiographie, une scintigraphie cardiaque isotopique devra être effectuée pour confirmation, puis répétée régulièrement dans le cadre de la surveillance cardiaque du patient.

• La surveillance de l'hémogramme par une mesure de la Numération Formule Sanguine et des plaquettes doit être systématique:

- avant mise sous traitement,
- avant chaque perfusion et au 10^{ème} jour suivant l'administration,
- en cas de neutropénie ($<1500/\text{mm}^3$) ou en cas de thrombopénie ($<100\ 000/\text{mm}^3$), la perfusion sera

différée jusqu'à récupération spontanée (retour aux valeurs antérieures),

- un mois après la dernière perfusion puis tous les 3 mois pendant au moins 5 ans après la dernière perfusion, afin de dépister l'apparition d'une leucémie aiguë myéloïde.
- Au delà de cette période une surveillance clinique sera poursuivie et un contrôle hématologique sera effectué en cas de suspicion d'hémopathie.

Il est recommandé de ne pas mélanger dans la même perfusion ELSEP à d'autres médicaments, notamment à l'héparine : cf. 6.1 Incompatibilités.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association contre-indiquée

+ **Vaccin contre la fièvre jaune:**

risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ **Phénytoïne, fosphénytoïne:**

risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

+ **Vaccins vivants atténués** (sauf fièvre jaune):

risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par une maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ **Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine):

immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

4.6. Grossesse et allaitement

L'utilisation de la mitoxantrone est contre-indiquée au cours de la grossesse et de l'allaitement ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

En effet, il existe du fait du mécanisme d'action de la mitoxantrone, un risque potentiel d'atteinte de l'ADN foetal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Toxicité hématologique : une leucopénie peut survenir après chaque administration. Elle est généralement transitoire avec un nombre de leucocytes le plus bas vers le 10^{ème} jour et une récupération spontanée vers le 20^{ème} jour.

Il peut se produire une thrombocytopenie également réversible.

Une surveillance des variables hématologiques devra être effectuée régulièrement pendant le traitement (cf. 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

- Des leucémies aiguës myéloïdes, dans certains cas fatales, ont été rapportées sous mitoxantrone. Comme avec les autres inhibiteurs de la topoisomérase II, une incidence élevée de leucémies secondaires est relevée, se présentant comme des leucémies *de novo* LAM2, LAM3, LAM4 et LAM5. Ces LAM se caractérisent par un délai d'apparition court, en moyenne 2 ans et souvent inférieur à 5 ans, (mais pouvant survenir au delà), de survenue brutale et sans phase myélodysplasique. Elles sont d'évolution très rapide. (cf. 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

- Toxicité cardiaque : des anomalies de l'ECG ont été observées. Il a été rapporté des insuffisances cardiaques congestives avec fonction d'éjection ventriculaire gauche en dessous de la valeur limite basse de 50%. Une surveillance de la fonction cardiaque doit être effectuée régulièrement (cf. 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

- Des aménorrhées et des ménorragies ont été observées (cf. 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

- Toxicité digestive : les nausées et vomissements sont de faible intensité et transitoires.

- Alopecie : l'alopecie, si elle se produit, est généralement modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

- D'autres effets indésirables ont été signalés : anorexie, diarrhée, dyspnée, infections dont infections urinaires, fatigue, accès fébriles, manifestations allergiques, de rares augmentations réversibles des transaminases, de la créatinine et de l'urée sanguine, hémorragies gastro-intestinales, stomatites.

- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

- Une coloration bleu-vert des urines et (ou) de la sclérotique peut survenir en cours de traitement.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTHRACYCLINES ET APPARENTES,

Code ATC : L01DB07.

(L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs)

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN. Le mécanisme d'action d'ELSEP dans la sclérose en plaques n'est pas complètement élucidé. ELSEP est un puissant agent immuno-suppresseur non sélectif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la mitoxantrone sont : une clairance plasmatique rapide, une longue demi-vie d'élimination sans modification très significative en cas d'anomalies fonctionnelles rénale ou hépatique et des concentrations tissulaires persistantes.

Absorption

La mitoxantrone n'est pas absorbée par voie orale.

Distribution

Après administration intraveineuse, la mitoxantrone se concentre, de façon réversible, dans les éléments figurés du sang. La concentration plasmatique décroît rapidement pendant les deux premières heures, plus lentement ensuite.

La cinétique plasmatique de la mitoxantrone peut être décrite selon un modèle à 3compartiments, avec deux phases initiales de distribution assez brèves ($T_{1/2} \alpha = 2,35$ min, $T_{1/2} \beta = 16,6$ min), suivies d'une phase d'élimination lente ($T_{1/2} \gamma = 3,24$ heures). La phase terminale d'élimination correspondrait à l'existence d'un compartiment profond d'où la mitoxantrone se libérerait très progressivement. La liaison aux protéines plasmatiques est de 78 %.

Diffusion tissulaire

La diffusion tissulaire est intense et indépendante de la dose. Les dosages tissulaires effectués 35 jours après l'administration de mitoxantrone marquée ont révélé que la radioactivité au niveau des tissus persiste en particulier au niveau du foie, du pancréas et de la thyroïde.

La mitoxantrone ne traverse pas la barrière hémato-méningée.

Biotransformation

Deux métabolites plus polaires ont été identifiés dans l'urine et dans la bile.

Élimination

L'élimination urinaire est lente et faible. L'excrétion biliaire représente la voie majeure d'élimination. 20 à 32 % de la dose administrée sont excrétés en 5 jours, dont les 2/3 le premier jour (6 à 11 % dans l'urine, 13 à 25 % dans les fécès).

5.3. Données de sécurité précliniques

La toxicité de la mitoxantrone a été étudiée chez le rat, le lapin, le chien et le singe après administration intraveineuse discontinue (une injection toutes les 3 semaines, sauf chez le lapin, une injection par semaine). Les organes cibles ont été principalement le rein et la moelle osseuse. La myélo-suppression est réversible. De

plus, chez le chien, il a été constaté une atrophie testiculaire sans preuve de réversibilité.

La mitoxantrone est clastogène et mutagène sur les tests in vitro et in vivo.

Chez le rat, une administration intraveineuse de mitoxantrone toutes les 3 semaines pendant 25 mois, d'une dose de 0,1 mg/kg (équivalent à 1/5 de la dose recommandée chez l'homme rapportée en mg/m²) a conduit à une augmentation de l'incidence des tumeurs du canal auditif externe. Chez les souris mâles, une dose de 0,1 ou 0,2 mg/kg (respectivement environ 1/10 ou 1/5 de la dose recommandée chez l'homme rapportée en mg/m²) a conduit à une incidence accrue respectivement d'adénomes hépato-cellulaires et de carcinomes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métabisulfite de sodium, chlorure de sodium, acétate de sodium anhydre, acide acétique glacial, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, il est recommandé d'administrer le produit seul et de ne pas l'associer à un autre produit.

Le mélange dans une même seringue ou dans une tubulure de perfusion de la mitoxantrone et de l'héparine peut être à l'origine d'un précipité et doit donc être proscrit.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml, 10 ml et 12,5 ml en flacon (verre de type I) avec bouchon en halogénobutyle gris maintenu par une capsule en aluminium/plastique.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

WYETH-LEDERLE

20, rue Robert Nau

41000 Blois

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 564 344-1: 5 ml en flacon (verre)
- 564 345-8: 10 ml en flacon (verre)
- 564 346-4: 12,5 ml en flacon (verre)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Réserve hospitalière.

Prescription réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie.

Médicament nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins du patient ainsi qu'une surveillance particulière du traitement.



Le Directeur Général

Saint-Denis, le 28 juillet 2003

Lettre aux professionnels de santé (neurologues et hématologues dans les établissements de santé)

Utilisation et sécurité d'emploi de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques

Madame, Monsieur, Cher(e) Confrère,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite faire le point sur la sécurité d'emploi de la mitoxantrone prescrite chez des patients atteints de sclérose en plaques. La mitoxantrone est autorisée depuis 1985 et indiquée en hématologie et en cancérologie (Novantrone®).

Cinq cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés, en France, chez des patients traités au cours des 4 dernières années pour sclérose en plaques. Ces cas concernent des patients âgés de 30 à 49 ans, chez lesquels la leucémie a été diagnostiquée dans un délai allant de 20 à 39 mois après exposition au produit. Dans 2 cas, l'évolution a été rapidement fatale. Deux autres patients sont en rémission, dont un en attente de greffe. Le dernier cas a été récemment identifié. Deux autres cas ont été observés au plan mondial.

L'Afssaps a évalué les données d'efficacité et de sécurité disponibles, dans la perspective d'une indication portant sur le traitement de formes agressives de sclérose en plaques. L'agressivité est définie par 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datée de moins de 3 mois ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datée de moins de 3 mois.

Compte tenu du profil de toxicité de la mitoxantrone qui associe :

- une toxicité hématologique aiguë ou subaiguë (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie),
- une toxicité hématologique à distance se manifestant par la survenue de leucémies aiguës myéloïdes, généralement d'apparition rapide sans phase pré-leucémique, et qui peuvent se développer jusqu'à 15 ans

après exposition au produit,

- une cardiotoxicité dose-dépendante et cumulative, pouvant être aiguë (troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire), subaiguë (myocardites) et chronique (insuffisance cardiaque par altération du tissu myocardique),
- un risque de stérilité définitive chez l'homme et chez la femme,

L'Afssaps émet à ce jour les recommandations suivantes :

1. Information aux patients

Une information éclairée sur le profil de toxicité de la mitoxantrone (notamment hématologique, cardiaque et risque de stérilité définitive) devra être délivrée au patient.

2. Recommandations de surveillance

- une numération formule sanguine ainsi qu'un taux de plaquettes devront être effectués avant et au cours du traitement. En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie, le traitement sera différé jusqu'au retour aux valeurs antérieures.
- un suivi trimestriel hématologique de tous les patients doit être engagé pendant au moins 5 ans après l'arrêt du traitement et une surveillance clinique au-delà (risque de Leucémie Myéloïde Aiguë).
- une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par échocardiographie avant initiation de la mitoxantrone, à la fin du traitement puis tous les ans pendant 5 ans.
- la nécessité d'une contraception efficace chez la femme (jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement) et chez l'homme (jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement).
- Des tests de grossesse plasmatiques chez les femmes en âge de procréer à effectuer avant l'instauration du traitement, pendant la durée du traitement et 3 mois après l'arrêt.

Enfin l'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les listes figurent sur le site Internet

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, Cher(e) Confrère, l'expression de mes salutations distinguées.

Philippe Duneton
Directeur général de l'Afssaps





Saint-Denis, le 6 décembre 2004

Le Directeur général

Lettre aux pharmaciens hospitaliers

Objet : Rappel des conditions de prescriptions d'ELSEP[®] et de suivi des patients atteints de sclérose en plaque selon l'autorisation de mise sur le marché

Madame, Monsieur,

A ce jour, 8 cas de leucémies secondaires (dont 4 fatales) ont été rapportés en France chez des patients traités par mitoxantrone pour une sclérose en plaques. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite vous rappeler que, conformément à l'autorisation de mise sur le marché, tout patient justifiant d'un traitement par mitoxantrone dans le cadre d'une sclérose en plaques doit se voir prescrire la spécialité ELSEP[®] (et non NOVANTRONE[®]) et ce afin de bénéficier d'une information claire sur les risques associés à un tel traitement ainsi que du suivi prévu de pharmacovigilance.

La spécialité ELSEP[®] 2mg/ml a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 29 Octobre 2003 dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois, ou par une progression de 2 points à l'échelle destinée à évaluer le handicap (EDSS) au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Ce médicament n'est pas indiqué en traitement de première intention de la sclérose en plaques. De plus, il ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice/risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

ELSEP[®] est agréé aux collectivités depuis le 4 Mai 2004. Ce médicament est en réserve hospitalière et sa prescription est limitée exclusivement aux neurologues des services spécialisés en neurologie.

La posologie est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, pendant 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120 mg. En aucun cas ce médicament ne devra être ré-administré chez un même patient après la fin du traitement.

Pour mémoire nous vous rappelons que la préparation d' ELSEP[®] doit obligatoirement être réalisée par un personnel spécialisé et entraîné à la manipulation des cytotoxiques.

En raison, notamment, des risques hématologiques et cardiaques, liés à l'utilisation du produit, l'autorisation de mise sur le marché octroyée prévoit,

- le recueil d'un accord de soins du patient avant l'initiation du traitement,
- une surveillance particulière et obligatoire de la pharmacovigilance, chez tous les patients traités, tout au long du traitement et pendant 5 ans après la fin de celui-ci.

A cet effet, les neurologues des services de neurologie reçoivent à chaque initiation de traitement par ELSEP[®] un classeur contenant les différents éléments permettant de réaliser ce suivi de pharmacovigilance.

... / ...

Ainsi, en cas d'initiation de traitement par NOVANTRONE[®] (non indiqué dans la sclérose en plaques), un relais par la spécialité ELSEP[®] devra obligatoirement être effectué dès sa mise à disposition dans votre établissement. Dans tous les cas, il est indispensable que les patients bénéficient du suivi de pharmacovigilance prévu. Aucun patient ne devra être traité par NOVANTRONE[®] dans la sclérose en plaques, dès lors qu' ELSEP[®] est disponible. Le pharmacien de l'établissement concerné sera tenu informé de chaque nouvel envoi du classeur de suivi qui sera adressé aux neurologues des services de neurologie par les Laboratoires Wyeth, sur simple demande (département médical : 01 41 02 78 50).

Le suivi de pharmacovigilance prévu par l'autorisation de mise sur le marché est assuré par les laboratoires Wyeth en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Dijon. Votre collaboration est indispensable au suivi des patients.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT



Le Directeur général

Saint-Denis, le 6 décembre 2004

Lettre aux neurologues

Objet : Rappel des conditions de prescriptions d'ELSEP[®] et de suivi des patients atteints de sclérose en plaque selon l'autorisation de mise sur le marché

Madame, Monsieur,

A ce jour, 8 cas de leucémies secondaires (dont 4 fatales) ont été rapportés en France chez des patients traités par mitoxantrone pour une sclérose en plaques. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite vous rappeler que, conformément à l'autorisation de mise sur le marché, tout patient justifiant d'un traitement par mitoxantrone dans le cadre d'une sclérose en plaques doit se voir prescrire la spécialité ELSEP[®] (et non NOVANTRONE[®]) et ce afin de bénéficier d'une information claire sur les risques associés à un tel traitement ainsi que du suivi prévu de pharmacovigilance.

La spécialité ELSEP[®] 2mg/ml a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 29 Octobre 2003 dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois, ou par une progression de 2 points à l'échelle destinée à évaluer le handicap (EDSS) au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Ce médicament n'est pas indiqué en traitement de première intention de la sclérose en plaques. De plus, il ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice/risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

ELSEP[®] est agréé aux collectivités depuis le 4 Mai 2004. Ce médicament est en réserve hospitalière et sa prescription est limitée exclusivement aux neurologues des services spécialisés en neurologie.

La posologie est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, pendant 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120 mg. En aucun cas ce médicament ne devra être ré-administré chez un même patient après la fin du traitement.

Pour mémoire nous vous rappelons que la préparation d' ELSEP[®] doit obligatoirement être réalisée par un personnel spécialisé et entraîné à la manipulation des cytotoxiques.

En raison, notamment, des risques hématologiques et cardiaques, liés à l'utilisation du produit, l'autorisation de mise sur le marché octroyée prévoit,

- le recueil d'un accord de soins du patient avant l'initiation du traitement,
- une surveillance particulière et obligatoire de la pharmacovigilance, chez tous les patients traités, tout au long du traitement et pendant 5 ans après la fin de celui-ci.

A cet effet, vous recevrez à chaque initiation de traitement par ELSEP[®] un classeur contenant les différents éléments permettant de réaliser ce suivi de pharmacovigilance.

... / ...

Ainsi, si certains de vos patients justifiant d'un traitement par mitoxantrone dans une forme agressive de sclérose en plaques telle que définie dans l'indication d' ELSEP[®], reçoivent la spécialité NOVANTRONE[®], ils devront obligatoirement être traités par ELSEP[®] dès que cette spécialité sera disponible dans votre établissement. Dans l'attente du traitement par ELSEP[®], il est indispensable que ces patients bénéficient du suivi de pharmacovigilance prévu. Le classeur de suivi vous sera adressé par les Laboratoires Wyeth, sur simple demande (département médical : 01 41 02 78 50). Le pharmacien de votre établissement sera tenu informé de chaque nouvel envoi de classeur.

Le suivi de pharmacovigilance prévu par l'autorisation de mise sur le marché est assuré par les laboratoires Wyeth en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Dijon. Votre collaboration est indispensable au suivi des patients.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DESTINE AUX PATIENTS TRAITES PAR ELSEP

(Document à remplir, signer et remettre au médecin)

ELSEP (mitoxantrone) a montré une efficacité dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive.

ELSEP est un médicament qui peut provoquer notamment une atteinte cardiaque ainsi que des anomalies sévères des cellules sanguines à court terme et à long terme.

L'atteinte cardiaque se manifeste par une insuffisance cardiaque.

Les anomalies portant sur les cellules du sang peuvent se manifester par une diminution des globules blancs (risque d'infections) et très rarement des leucémies pouvant survenir tardivement après l'arrêt du traitement.

En raison de la toxicité sur l'ADN de la mitoxantrone, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse et utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

En raison de l'effet mutagène et carcinogène du produit et de l'existence d'atrophie testiculaire chez l'animal, il existe un risque éventuel d'atteinte des lignées des cellules germinales pouvant altérer, sans preuve de réversibilité, la fertilité masculine.

Il existe un risque d'aménorrhées (absence de règles) et de ménorragies (règles abondantes), de toxicité digestive (nausées, vomissements), d'alopécie (chute de cheveux ou de poils), de réactions allergiques. D'autres effets indésirables éventuels peuvent survenir: anorexie, diarrhée, dyspnée (difficulté respiratoire), infections dont infections urinaires, fatigue, accès fébriles, rares augmentations réversibles des transaminases (enzymes du foie), de la créatinine et de l'urée sanguine, hémorragies gastro-intestinales, stomatites, coloration bleu-vert des urines et (ou) de la sclérotique (membrane recouvrant le globe oculaire).

Je soussigné M./Mme/Melle..... né(e) le.....

Certifie avoir été personnellement informé(e) par le

Docteur(nom et adresse du médecin)

.....des risques liés au traitement par ELSEP

Pour les femmes en âge de procréer: je ne dois pas prendre ce médicament si je suis enceinte; j'accepte d'effectuer un test sanguin de grossesse et de suivre une méthode efficace de contraception le mois précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

Pour les hommes: j'accepte d'utiliser un moyen de contraception mécanique pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt.

J'accepte d'être traité(e) par ELSEP et de me soumettre à des examens réguliers biologiques et cardiaques.

Fait à..... Le.....

Signature.....

Pour les patient(e)s mineur(e)s, signature des titulaires de l'autorité parentale.

Pour les patient(e)s majeur(e)s, protégé(e)s par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire doit être conservé par le médecin prescripteur.