



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

diméthyl fumarate
TECFIDERA 120 mg et 240 mg, gélules

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités TECFIDERA, gélules gastro-résistantes, (diméthyl fumarate) à la suite de nouvelles données de pharmacovigilance.

Le 16 novembre 2020¹, en accord avec l'EMA et l'ANSM, une lettre d'information a été transmise aux professionnels de santé rapportant des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère (nombre de lymphocytes $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et en dessous de la limite inférieure de la normale) chez des patients traités par TECFIDERA (diméthyl fumarate) ; auparavant, les cas de LEMP sous TECFIDERA (diméthyl fumarate) n'avaient été confirmés que dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère.

Ces lettres aux professionnels de santé ont ainsi été diffusées par l'ANSM actualisant les recommandations de réduction des risques de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie légère à la lumière des cas rapportés¹.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatif en date du 24 novembre 2020) :

- ▀ « 4.3. Contre-indications » : Ajout de la contre-indication de LEMP suspectée ou confirmée.
- ▀ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde et de recommandations sur le risque majoré de LEMP en cas de lymphopénie sévère, des facteurs de risque de LEMP (durée du traitement par TECFIDERA (diméthyl fumarate), diminution du taux de lymphocytes T CD4+ et CD8+, traitement préalable par immunosuppresseurs et immunomodulateurs)
- ▀ « 4.8. Effets indésirables » : ajout de nouvelles données sur les lymphopénies et les infections y compris les LEMP.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 7 mai 2014).

¹ [Information de sécurité - Tecfidera et risque de leucoencéphalo - ANSM \(sante.fr\) : https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tecfidera-et-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations](https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tecfidera-et-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations)
[accédé le 21/04/2021]

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 mai 2021
Présentations concernées	<u>TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 14 gélule(s) (CIP : 34009 274 978 8 9) <u>TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 274 979 4 0)
Demandeur	BIOGEN FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 janvier 2014 Date du rectificatif : 24 novembre 2020
Code ATC	L04AX07

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE TECFIDERA (DIMETHYL FUMARATE) SUITE A LA MODIFICATION DE L'AMM

RCP à la date du 09/01/2020	RCP actuellement en vigueur
<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>	<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Analyses de sang/biologiques</u></p> <p>Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par le diméthyl fumarate dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.</p> <p>Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale LSN) et de bilirubine totale ($\geq 2 \times$ LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine aminotransférase ALAT, aspartate aminotransférase ASAT) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.</p> <p>Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie sévère et prolongée (voir rubrique 4.8). Le diméthyl fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc lors du traitement de ces patients. Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète incluant une numération des lymphocytes, doit être effectué. Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Analyses de sang/biologiques</u></p> <p>Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par le diméthyl fumarate dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.</p> <p>Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale LSN) et de bilirubine totale ($\geq 2 \times$ LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine aminotransférase ALAT, aspartate aminotransférase ASAT) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.</p> <p>Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie (voir rubrique 4.8). Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète incluant une numération des lymphocytes, doit être effectuée.</p> <p>Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement par Tecfidera. Le diméthyl fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc</p>

de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement par Tecfidera.

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois.

~~L'interruption du traitement par Tecfidera doit être envisagée chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$ persistant pendant plus de 6 mois.~~

~~Le rapport bénéfice/risque du traitement devra être reconsidéré après discussion avec le patient en tenant compte des autres options thérapeutiques disponibles. D'autres critères peuvent être pris en compte tels que des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Si le traitement est poursuivi malgré un nombre de lymphocytes persistant $< 0,5 \times 10^9/L$, il est recommandé de renforcer la vigilance par rapport au risque de LEMP notamment (voir également la sous-rubrique portant sur la LEMP).~~

Si le traitement est arrêté, le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation. Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

~~Des cas de LEMP sont survenus avec le diméthyl fumarate et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies prolongées, modérées à sévères. La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection causée par le virus JC. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des~~

lors du traitement de ces patients. Tecfidera ne doit pas être instauré chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$).

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois.

Une vigilance accrue en raison d'un risque majoré de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est recommandée chez les patients présentant une lymphopénie comme suit :

- Le traitement par Tecfidera doit être interrompu chez les patients présentant une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant plus de 6 mois.
- Chez les patients présentant des réductions modérées et durables du nombre de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$ pendant plus de 6 mois, le rapport bénéfice/risque du traitement par Tecfidera doit être réévalué.
- Chez les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN) telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local, une surveillance régulière du nombre absolu de lymphocytes est recommandée. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter davantage le risque individuel de LEMP doivent être pris en compte (voir la sous-rubrique sur la LEMP ci-dessous).

Le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation. Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par Tecfidera (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère.

Des cas de LEMP sont survenus avec le diméthyl fumarate et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies (nombre de lymphocytes inférieur à la LIN). La lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter

anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par le diméthyl fumarate. Il faut également noter qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés **permettant le diagnostic de LEMP** doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines.

le risque de LEMP avec Tecfidera ; cependant, le risque ne peut être exclu chez les patients présentant une lymphopénie légère.

D'autres facteurs pouvant contribuer à augmenter le risque de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sont :

- durée du traitement par Tecfidera. Des cas de LEMP sont apparus après environ 1 à 5 ans de traitement, bien que le lien exact avec la durée du traitement ne soit pas connu.
- une diminution importante du nombre de lymphocytes T CD4+ et surtout CD8+, qui sont importants pour la défense immunologique (voir rubrique 4.8), et
- Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable (voir ci-dessous).

Les médecins doivent évaluer leurs patients afin de déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique et, si c'est le cas, si ces symptômes sont typiques de la SEP ou s'ils peuvent évoquer une LEMP.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés, **y compris la détection de l'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien (LCR) par la méthode quantitative d'amplification en chaîne par polymérase (PCR)**, doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de la LEMP que le patient peut ne pas remarquer. Il faut également conseiller aux patients d'informer leur partenaire ou leurs soignants de leur traitement, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'est pas conscient.

La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection causée par le virus JC. Il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV dans le sérum n'a pas été étudiée chez les patients traités par le diméthyl fumarate. Il faut également noter qu'un test de

<p><u>Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs</u></p> <p>Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par le diméthyl fumarate n'est pas connue.</p> <p>En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie.</p> <p>Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).</p> <p>Tecfidera peut généralement être instauré immédiatement après l'arrêt d'un interféron ou de l'acétate de glatiramère.</p>	<p>détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.</p> <p>Si un patient développe une LEMP, Tecfidera doit être arrêté définitivement.</p> <p><u>Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs</u></p> <p>Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par le diméthyl fumarate est possible.</p> <p>Des cas de LEMP sont survenus chez des patients ayant auparavant été traités par le natalizumab, pour lequel la LEMP est un risque établi. Les médecins doivent savoir que les cas de LEMP qui surviennent après l'arrêt récent du natalizumab peuvent ne pas présenter de lymphopénie.</p> <p>En outre, la majorité des cas de LEMP confirmés avec Tecfidera sont survenus chez des patients ayant reçu un traitement immunomodulateur antérieur.</p> <p>En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie.</p> <p>Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Lymphopénie</i></p> <p>Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Lymphopénie</i></p> <p>Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5 × 10⁹/L a été observé chez < 1 % des patients sous</p>

$\times 10^9/l$ a été observé chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes < $0,2 \times 10^9/l$ a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo.

~~Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 9 % des patients ont eu un taux de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/l$ et < $0,8 \times 10^9/l$ pendant au moins six mois ; 2 % des patients ont présenté un taux de lymphocytes < $0,5 \times 10^9/l$ pendant au moins six mois et dans ce groupe, les taux de lymphocytes sont restés < $0,5 \times 10^9/l$ avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.~~

~~La LEMP est survenue dans le contexte de lymphopénies prolongées, modérées à sévères (voir rubrique 4.4).~~

Infections

Des infections zostériennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation de Tecfidera. Dans une étude d'extension à long terme en cours, environ 5 % des 1 736 patients atteints de SEP traités par Tecfidera ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, en majorité d'intensité légère à modérée. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zostérienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Une lymphopénie de grade 2 et 3 prévalait chez les sujets présentant une lymphocytopenie concomitante. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zostérienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique zona depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie de grade 2 (< $0,8 \times 10^9/L$ à $0,5 \times 10^9/L$) ou de grade 3 (< $0,5 \times 10^9/L$ à $0,2 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).

placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes < $0,2 \times 10^9/L$ a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo.

Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 41 % des patients traités par Tecfidera présentaient une lymphopénie (définie dans ces études comme < $0,91 \times 10^9/L$). Une lymphopénie légère (taux $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et < $0,91 \times 10^9/L$) a été observée chez 28 % des patients ; une lymphopénie modérée (taux $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et < $0,8 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 10 % des patients ; une lymphopénie sévère (taux < $0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 2 % des patients. Dans le groupe présentant une lymphopénie sévère, les taux de lymphocytes sont restés < $0,5 \times 10^9/L$ avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.

De plus, dans une étude prospective non contrôlée, réalisée après commercialisation, à la semaine 48 du traitement par Tecfidera (n=185), le nombre de lymphocytes T CD4+ avait modérément (taux $\geq 0,2 \times 10^9/L$ à < $0,4 \times 10^9/L$) ou sévèrement (< $0,2 \times 10^9/L$) diminué chez respectivement, 37 % ou 6 % des patients, tandis que les lymphocytes T CD8+ étaient plus fréquemment réduits chez 59 % des patients à des taux < $0,2 \times 10^9/L$ et 25 % des patients à des taux < $0,1 \times 10^9/L$.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Des cas d'infections par le virus de John Cunningham (JCV) provoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec Tecfidera (voir rubrique 4.4). La LEMP peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Dans l'un des essais cliniques, un patient prenant Tecfidera a développé une LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes principalement < $0,5 \times 10^9/L$ pendant 3,5 ans), avec une issue fatale. Dans le cadre de la post-commercialisation, la LEMP est également survenue en présence d'une lymphopénie modérée et légère (> $0,5 \times 10^9/L$ à < LIN, telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local).

Dans plusieurs cas de LEMP avec détermination des sous-types de lymphocytes T au moment du diagnostic de la LEMP, on a constaté que le nombre de lymphocytes T CD8+ était réduit à < $0,1 \times 10^9/L$, alors que les réductions du nombre de lymphocytes T CD4+ étaient variables (allant de < $0,05$ à $0,5 \times 10^9/L$) et étaient davantage corrélées avec la sévérité globale de la lymphopénie (< $0,5 \times 10^9/L$ à < LIN). En conséquence, le rapport CD4+/CD8+ a augmenté chez ces patients.

Une lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter le risque de LEMP avec Tecfidera ; cependant, la LEMP est également survenue chez des patients présentant une lymphopénie légère. En outre, la majorité des cas de LEMP dans le cadre de la post-commercialisation sont survenus chez des patients > 50 ans.

Des infections zostériennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation de Tecfidera. Dans une étude d'extension à long terme en cours, environ 5 % des 1 736 patients atteints de SEP traités par Tecfidera ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, en majorité d'intensité légère à modérée. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zostérienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Chez une majorité de sujets dont le nombre de lymphocytes concomitant était inférieur à la LIN, la lymphopénie a été jugée modérée ou sévère. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zostérienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique zona depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie modérée ($< 0,8 \times 10^9/L$ à $0,5 \times 10^9/L$) ou sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$ à $0,2 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).