

Avril 2007
Mise à jour Janvier 2011

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique TYSABRI® Biogen Idec France

Dénomination

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion

Substance active

Natalizumab

Statut d'enregistrement

Procédure européenne centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne / Italie)

AMM : 27 juin 2006

Date de Commercialisation en France : 12 avril 2007

Indications et conditions d'administration

Tysabri® est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les cellules qui jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP). Il est indiqué en **monothérapie** comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente **chez les patients adultes uniquement**.

Compte tenu des effets indésirables préoccupants liés à son utilisation, le traitement est **limité aux groupes de patients suivants** :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion réhaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.
- ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussé(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.

Tysabri® est réservé à l'usage hospitalier. Ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes en neurologie dans des centres bénéficiant d'un **accès rapide à l'IRM**. Avant l'instauration du traitement le prescripteur doit **informer son patient** des risques liés à l'utilisation du médicament (particulièrement le risque accru de LEMP), **évaluer le rapport bénéfice/risque individuel** du traitement, **vérifier l'absence d'immunodépression** de son patient (bilan biologique systématique) et **l'absence de tuberculose** (radiographie du thorax et IDR).

Le traitement sera administré en perfusion intraveineuse lente sur 1 heure à raison d'une fois toutes les 4 semaines.

Le patient devra être surveillé pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après.

Chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois, la poursuite du traitement devra être reconsidérée.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après ce délai ne devra être envisagée qu'après une ré-évaluation du rapport bénéfice-risque au cas par cas.

Le natalizumab doit être suspendu chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de Tysabri® dans la sclérose en plaques a été évalué sur 1617 patients souffrant de SEP, traités pendant 2 ans au cours des essais cliniques. Depuis la mise sur le marché en France en avril 2007, environ 7300 patients-année ont été traités par Tysabri®.

La survenue d'infections opportunistes représente le principal risque du traitement par Tysabri® :

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :**
L'utilisation de Tysabri® est associée à un risque accru de LEMP, qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En novembre 2010, 75 cas de LEMP ont été rapportés dont 5 cas en France. Ces cas montrent que le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement, notamment après 2 ans. L'expérience dont on dispose avec un traitement par Tysabri® pendant plus de 3 ans est à ce jour trop limitée pour qu'il soit possible d'estimer le risque de LEMP chez ces patients.
Le risque de LEMP est également accru chez les patients qui ont été traités par un immunosuppresseur avant de recevoir Tysabri®. Cette augmentation du risque semble indépendante de la durée du traitement par Tysabri®. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par Tysabri®.
Par ailleurs, la plupart des cas de LEMP survenus chez des patients traités par TYSABRI depuis la commercialisation, ont été associés à une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire appelée Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS). L'IRIS peut conduire à des complications neurologiques graves, voire au décès.
- **d'autres cas d'infections opportunistes** sont survenus chez des patients atteints de SEP traités par natalizumab, tels, un cas fatal d'encéphalite herpétique, une cytolyse hépatique à Cytomégalo virus, un cas de diarrhée à Cryptosporidium. D'autres cas d'infections opportunistes ont été occasionnellement rapportés depuis la commercialisation de Tysabri®.

Dans ce contexte, une réactivation de tuberculose est également possible.

Le risque de survenue de cancers, notamment de lymphomes, est à prendre en compte.

Il est nécessaire d'arrêter Tysabri® en cas de suspicion de toute infection opportuniste ou de cancer diagnostiqué en évolution (à l'exception du baso-cellulaire), et de procéder à des investigations complémentaires rapidement.

Des réactions allergiques parfois sévères sont également survenues chez 4% des patients, au cours de la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (par exemple : éruption et démangeaisons, œdème du visage, difficultés respiratoires). Elles nécessitent l'arrêt définitif du traitement.

Par ailleurs, des réactions liées à la perfusion sont fréquemment rapportées dont des nausées, sensations vertigineuses, frissons. Ces réactions surviennent durant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Elles sont généralement transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt définitif du traitement.

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri®. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous Tysabri®. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par Tysabri® devra être arrêté.

Enfin, au cours des études, des anticorps anti-natalizumab persistants (présents lors de 2 dosages consécutifs à 6 semaines d'intervalle) ont été détectés chez 6% des patients. Leur présence a été associée à une diminution importante de l'efficacité de Tysabri® et/ou une augmentation des réactions allergiques graves et des réactions d'intolérance à la perfusion. En cas de survenue d'anticorps persistants, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen comprend notamment la réalisation de plusieurs études de sécurité d'emploi ainsi qu'un plan de minimisation de risque. En particulier sont mises en place :

- **une étude d'extension des deux essais de phase III du dossier d'AMM**, en cours aux Etats-Unis et en Europe qui a permis d'évaluer le risque de réactions d'hypersensibilité et le risque d'immunogénicité lors de la ré-introduction du natalizumab.
- **une étude prospective observationnelle de sécurité (Tygris)** : incluant 2000 patients en Europe et 3000 aux Etats-Unis traités par Tysabri® et suivis pendant 5 ans, visant en particulier à déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité, des infections dont les infections opportunistes et des cancers.
- **une étude clinique randomisée, en ouvert**, visant à évaluer l'effet du natalizumab sur la réponse immunitaire, aux Etats-Unis.

En complément du PGR européen, l'Afssaps :

- a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance.
- a mis en place depuis 2007 **une étude épidémiologique**, avec la collaboration des neurologues français, à partir des bases de données utilisant le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), et dont l'objectif est de mieux déterminer la sécurité d'emploi du Tysabri® à court, moyen et long terme et de suivre les

conditions d'utilisation du produit dans la vraie vie. A ce jour, plus de 2800 patients (dossiers saisis + promis) sont suivis dans le cadre de cette étude TYSEDMUS.

- a validé le **programme d'éducation et d'information** diffusé par le laboratoire, comprenant un guide de prescription destiné aux neurologues, ainsi qu'un document d'information sur le traitement destiné aux patients et incluant une carte patient. Depuis septembre 2010 des formulaires d'information à l'initiation et après 2 ans de traitement doivent être signés par le patient et le neurologue et archivés dans le dossier médical du patient.
- diffuse une « **Mise au point sur l'utilisation du Tysabri®** », mise à jour en janvier 2011, pour promouvoir le bon usage de ce médicament et minimiser les risques liés à son utilisation, élaborée en collaboration avec un groupe d'experts et la Fédération Française de Neurologie.
- met en place un **Groupe National Référent Tysabri®** composé d'experts neurologues, neuroradiologues, infectiologues, immunologistes et virologistes pouvant être sollicités par les prescripteurs via un guichet électronique, en particulier pour toute question relative à l'instauration du traitement chez des patients complexes au plan de l'immunité, ou pour avis en cas de suspicion de LEMP ou d'autres infections opportunistes. L'adresse électronique spécifique sera indiquée dans la Mise au Point sur l'utilisation du Tysabri®.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Tysabri® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Ont participé à la rédaction de la fiche : F. Cardona, M.Jousselin-Pautrot, M.Uzzan, L. Zanetti