

Avril 2007

## 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** :

- **en seconde intention** chez les patients présentant une **forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta**. Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous interféron bêta et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium.

ou

- **en première intention** chez les patients présentant une sclérose en plaques **rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide** définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées 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, **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.

Le bénéfice/risque de Tysabri® n'a pas été évalué au-delà de 2 ans, la prolongation du traitement au-delà de 2 ans doit donc être envisagée 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, et sur 5000 à 7000 patients traités par Tysabri® pendant la période de mise sur le marché aux Etats-Unis.

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

- 2 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP, infection cérébrale grave) dont un fatal, ont été rapportés dans les essais cliniques chez des patients traités pour SEP par natalizumab pendant plus de 2 ans, en association avec l'interféron bêta, par ailleurs un cas de LEMP fatal est survenu chez un patient traité par natalizumab pour maladie de Crohn qui avait antérieurement reçu des traitements immunosuppresseurs. Bien que ces cas de LEMP soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, il est possible que le risque de LEMP soit associé au natalizumab seul.
- 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*.

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, et sont généralement transitoires sans arrêt de traitement.

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 permettra 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.
- prévoit **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 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 d'alerte. Le but de cette carte est de sensibiliser le patient au risque d'infection nécessitant une consultation médicale sans délai. Cette carte comporte notamment les coordonnées du médecin neurologue traitant.
- diffusera dès sa commercialisation une « **Mise au point sur l'utilisation du Tysabri®** » 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 Centre Régional de Pharmacovigilance de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

**Lien avec le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) et l'EPAR (European Public Assessment Report) :**

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>

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