

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 juin 2017

*natalizumab*

**TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion**

Flacon de 15 ml (20 mg/ml), boîte de 1 (CIP : 3400956996773)

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

Code ATC	L04AA23 (agent immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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) 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. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28 juin 2006 Rectificatif : rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8, 5.1 (en annexe) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie [Le traitement doit être prescrit en monothérapie, instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.]
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Agent immunosuppresseurs L04A Agent immunosuppresseurs L04AA Agent immunosuppresseurs sélectif L04AA23 Natalizumab

## 02 CONTEXTE

Le natalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG4, anti  $\alpha 4\beta 1$  et  $\alpha 4\beta 7$  intégrines exprimées à la surface des leucocytes (à l'exception des neutrophiles).

Des risques de survenue d'infections opportunistes, notamment de LEMP<sup>1</sup> et de réactions d'hypersensibilité avaient été identifiés au cours du développement clinique du natalizumab. En raison de ces risques, l'indication du produit avait été restreinte aux patients ayant une forme de SEP rémittente-récurrente (SEP-RR) d'évolution rapide ou n'ayant pas répondu à un traitement par interféron bêta. Le dossier d'enregistrement ne comportait pas de comparaison directe versus traitement actif. Seule l'analyse post-hoc d'un sous-groupe de patients de l'étude AFFIRM, contrôlée versus placebo, étayait l'efficacité de TYSABRI dans des formes très actives de SEP-RR.<sup>2</sup>

Le plan de gestion de risque européen comprend notamment deux études observationnelles (STRATA et TYGRIS) et un programme de minimisation du risque (mise à disposition par le laboratoire de documents d'information et d'éducation à destination des professionnels de santé et des patients et d'une carte d'alerte remise au patient par son médecin). L'Afssaps a mis en place :

- une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance dont le CRPV de Nice est responsable,
- une cohorte nationale de suivi des patients traités par natalizumab (TYSEDMUS), avec la collaboration des neurologues français, à partir des bases de données utilisant le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis),

En octobre 2009, la Commission européenne avait demandé au CHMP de réévaluer le rapport bénéfice/risque de TYSABRI. Vingt-trois cas de LEMP confirmés dont 4 décès avaient été rapportés depuis le début de la commercialisation du produit. Quatorze cas dont un décès avaient été rapportés en Europe. Au 20 janvier 2010, la revue des notifications de pharmacovigilance

<sup>1</sup> La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central, rare et évolutive, qui entraîne généralement le décès ou un handicap sévère. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC, un polyomavirus présent sous forme latente chez la majorité des adultes sains. Le virus JC ne provoque typiquement une LEMP que chez les patients immunodéprimés. Les facteurs qui conduisent à une réactivation du virus JC ne sont pas entièrement élucidés.

<sup>2</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657\\_tysabri.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf)

rapportait 31 cas de LEMP confirmés (20 cas dans l'union européenne) : huit de ces patients étaient décédés. Les patients avaient reçu de 12 à 44 perfusions. Il apparaît que le risque de développer une LEMP augmente avec la durée du traitement ; 23 cas avaient été traités par TYSABRI pendant 2 ans ou plus soit un taux de notification d'environ 1 cas pour 1000 chez ces patients.

En mai 2010, le CHMP concluait que le rapport bénéfice-risque de ce médicament restait favorable compte tenu de son efficacité démontrée et du nombre limité d'alternatives thérapeutiques et diffusait de nouvelles recommandations concernant la surveillance du traitement et la prise en charge de la LEMP.

Afin de minimiser les risques de LEMP, les modifications du RCP précisait notamment que :

- le risque de survenue de LEMP augmentait avec la durée du traitement (surtout au-delà de 2 ans), avec un traitement antérieur par un immunosuppresseur et avec la présence d'anticorps contre le virus JC,
- le rapport bénéfice/risque devait être réévalué pour tous les patients après 2 ans de traitement,
- l'arrêt du traitement ou son élimination par ex. après échanges plasmatiques exposait au risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS),
- une surveillance clinique devait être effectuée à intervalles réguliers. Un IRM récent devait être disponible avant instauration du traitement puis annuellement.

En février 2012, la commission de la Transparence<sup>3</sup> avait réévalué le SMR et l'ASMR de la spécialité et avait souhaité que le suivi des patients atteints de sclérose en plaques et traités par TYSABRI en France soit poursuivi (cf. paragraphe 7).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente 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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).

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) 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

"Le traitement par TYSABRI doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.

Les patients traités par TYSABRI doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques associés à TYSABRI devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles.

---

<sup>3</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri\\_29022012\\_avis\\_ct\\_11948.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf)

Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par TYSABRI (voir également rubrique 4.4).

#### Posologie

TYSABRI 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

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 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration de TYSABRI et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4.).

#### Réadministration

L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie ; pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4.

[...]

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

NOM DCI <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR ASMR
<p>GILENYA <b> fingolimod</b></p> <p>ATC : immunosuppresseur sélectif</p> <p><i>Novartis Pharma</i></p>	<p>Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).</li> <li>ou</li> <li>- 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) 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.</li> </ul>	<p>Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Première administration en milieu hospitalier</p> <p>SMR important</p> <p>Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance, GILENYA, médicament administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En tant qu'alternative médicamenteuse, GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients. (CT 20 juillet 2011)</p> <p>Sécurité sociale et Collectivités (JO du 10/12/2011)</p>
<p>ELSEP 2mg/ml <b> mitoxantrone</b></p> <p>ATC : antibiotique cytotoxique</p> <p><i>Meda Pharma</i></p>	<p>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 <u>agressives</u> de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois</li> <li>- ou 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.</li> </ul> <p>ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention. ELSEP n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.</p>	<p>Réservé à l'usage hospitalier 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.</p> <p>SMR Important</p> <p>ASMR III dans la prise en charge des patients atteints de SEP agressives (CT 25/02/2004)</p> <p>Collectivités (JO du 04/05/2004)</p>
<p>LEMTRADA <b> lemtuzumab</b></p> <p>ATC : immunosuppresseur sélectif</p>	<p>LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR), définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p>	<p>Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>SMR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modéré uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR,</li> </ul>

<p>Genzyme SAS</p>		<p>définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de SEP-RR concernées par l'indication.</li> </ul> <p>En l'absence de donnée comparative versus un traitement actif dans les formes sévères de SEP-RR, LEMTRADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques. (CT du 6 janvier 2016)</p>
<p>ZINBRYTA <b>daclizumab</b></p> <p>ATC : inhibiteur d'interleukine</p> <p>Biogen France SAS</p>	<p>Zinbryta est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées (SEP avec poussées) chez l'adulte (voir rubrique 5.1)</p>	<p>Prescription initiale réservée aux spécialistes et services neurologie, renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>SMR important dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées. Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données cliniques disponibles démontrant la supériorité du daclizumab versus interféron <math>\beta</math>1a sur le taux annualisé de poussées au détriment d'une tolérance moins favorable, notamment en termes d'événements indésirables graves,</li> <li>- l'absence de donnée comparative directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR, alors que la comparaison était possible,</li> <li>- et faute de données chez les patients atteints d'une forme secondairement progressive de SEP avec poussées</li> </ul> <p>ZINBRYTA n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle. (CT du 11 janvier 2017)</p>

A titre d'information, d'autres médicaments sont utilisés dans la SEP-RR en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés dans l'indication : méthotrexate, rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétil, immunoglobulines IV.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

NA

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge à l'étranger :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
<b>Allemagne</b>	Oui (Juin 2006)	AMM
<b>Italie</b>	Oui (Février 2007)	AMM
<b>Espagne</b>	Oui (Juin 2007)	AMM
<b>Royaume-Uni</b>	Oui (Août 2007)	Natalizumab est remboursé uniquement chez les patients présentant une SEP sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année 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.
<b>Canada</b>	Oui (Novembre 2006)	AMM Plan de gestion de risque spécifique au Canada La prise en charge diffère légèrement d'une région à l'autre
<b>Etats-Unis</b>	Oui (Juin 2006)	AMM Uniquement par le programme de prescription TOUCH* La prise en charge diffère légèrement en fonction des différents plans de santé nationaux et des assurances.

\*TYSABRI Outreach Unified Commitment to Health

En avril 2015, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'évaluer les nouvelles données de pharmacovigilance sur les LEMP rapportées chez les patients traités par TYSABRI et leur impact potentiel sur le bénéfice/risque du produit et de donner son avis sur l'éventuelle nécessité d'une action réglementaire concernant l'AMM de la spécialité.

Le CHMP<sup>4</sup> a approuvé les conclusions scientifiques et les motifs de la recommandation du PRAC<sup>5</sup> rendues le 11 février 2016 et considère que le rapport bénéfice/risque de TYSABRI reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit (cf. paragraphe 8.4). La Commission européenne a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE, le 25 avril 2016.

<sup>4</sup> European Medicines Agency. Assessment Report. Procedure under Article 20 of Regulation (20) N° 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Tysabri. 11 February 2016

<sup>5</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<p><b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)</p>	<p>29 février 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification des conditions d'inscription faisant suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA</li> <li>- Réévaluation du service médical rendu, de l'amélioration du service médical rendu et de la population cible, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale</li> </ul>
<p><b>Indication</b></p>	<p>« TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.</li> </ul> <p>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 rehaussée après injection de Gadolinium.</p> <p>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.</p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 18 ans et plus 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) 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. »</li> </ul>
<p><b>SMR</b> (libellé)</p>	<p>La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie.</p> <p>Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.</p> <p>TYSABRI est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap au cours des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.</p> <p>Malgré les limites des études observationnelles, l'efficacité de cette spécialité sur le processus inflammatoire de la maladie dans les formes très actives de SEP est confirmée. Compte tenu du risque d'infections opportunistes et notamment de LEMP, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité à moyen terme (&lt; 2 ans) reste modéré. Compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité sur le handicap des patients traités et du risque accru de LEMP après 2 ans de traitement, le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme de la spécialité reste à déterminer.</p> <p>La mitoxantrone et le fingolimod sont aussi indiqués dans les formes sévère et d'évolution rapide de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente.</p> <p>Compte tenu du peu d'alternatives disponibles, le Service Médical Rendu par cette spécialité reste important dans les formes agressives de SEP-RR.</p>



<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu des données de tolérance du produit et de l'insuffisance de données d'efficacité sur l'incapacité des patients traités, notamment après deux ans de traitement, TYSABRI conserve une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la population des patients ayant une forme agressive de SEP-RR et une sérologie virus JC négative. Une forme agressive est définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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.
<b>Etudes demandées</b>	La commission de la Transparence souhaite que le suivi des patients atteints de sclérose en plaques et traités par TYSABRI en France soit poursuivi à long terme en documentant notamment la tolérance de ce traitement et son impact sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive, ...), la fréquence des poussées et la qualité de vie de ces patients.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé auprès de la Commission les rapports de suivis observationnels long terme de patients traités par TYSABRI, les publications d'études comparatives observationnelles et le rapport d'une méta-analyse.

#### 8.1.1 Suivis observationnels des patients traités par TYSABRI

##### **TYSEDMUS**

TYSEDMUS<sup>6</sup> était un suivi observationnel prospectif national des patients traités par TYSABRI. Cette étude a été réalisée via le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) développé au Centre de Coordination EDMUS à Lyon.

L'objectif principal était de déterminer le profil de sécurité d'emploi du natalizumab (à court, moyen et long termes). Les objectifs secondaires étaient :

- décrire l'évolution clinique en termes de poussées et d'accumulation du handicap chez les patients traités par natalizumab,
- déterminer les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription et évaluer son bon usage,
- comparer l'incidence des infections graves, en particulier opportunistes, et des cancers dans la population exposée et la population non exposée au natalizumab.

Le rapport final déposé comporte le suivi observationnel des patients entre novembre 2007 et décembre 2012 : 4061/4280 dossiers informatisés ont été analysés (au moins une perfusion de natalizumab documentée). La médiane de suivi est de 30,8 mois (0 à 114 mois) : au moins 1 an (81%), au moins 2 ans (61%), au moins 3 ans (42%), au moins 4 ans (21%).

##### Caractéristiques générales de la population

- 75% de femmes
- Durée d'évolution de la SEP à l'inclusion : 8,9 ans ± 6,7 ans
- Age moyen à l'inclusion : 37,6 ans ± 9,9 ans
- SEP RR (96%), Secondairement progressives (3%), Progressives primaires (< 1%)
- EDSS moyen à l'inclusion : 3,6 ± 1,8

<sup>6</sup> TYSEDMUS est une étude mise en place par l'Afssaps, en partenariat avec la SFN, la FFN, la Fondation Eugène Devis EDMUS, les Hospices Civils de Lyon, le CRPV de Nice, et le laboratoire Biogen Idec France.

- Poussées dans l'année précédant l'inclusion (n=3943) : 0 (6%), 1 (32%), 2 (38%), ≥ 3 (24%)
- Patients naïfs de traitement : 10%
- Dernier traitement de fond reçu (n=3656) : immunomodulateurs (80%), immunosuppresseur IV ou oral à l'inclusion (8,5%)

Arrêts de traitement prématurés : 1102 arrêts définitifs (27%)

Causes : intolérance (24%), inefficacité (18%), anticorps positifs (3%), autres (55%) dont grossesse/désir de grossesse (12%)

351 événements graves enregistrés chez 6,6% des patients

- Dont 8 LEMP, 1 leucoencéphalite aiguë, 1 encéphalite herpétique, 1 infection généralisée à Staphylocoque doré, 1 méningomyélite et 1 nécrose aiguë de la rétine à virus varicelle-zona
- 12 décès (3 LEMP, 1 leucoencéphalite aiguë, 2 arrêts cardiaques, 3 suicides, 2 cancers du poumon, 1 embolie pulmonaire)

Effets indésirables fréquents (1/100 à 1/10) : fatigue / asthénie (3,5%), céphalées (2,3%), éruptions et prurit (0,9%)

Anticorps anti-natalizumab positifs persistants : Sur 1278 patients (2 654 dosages), 70 patients ont des anticorps anti-natalizumab positifs persistants ; le dosage avait été effectué de manière systématique (51% des cas), pour inefficacité (26%), motif inconnu (17%)

Efficacité :

Parmi les 4061 patients analysés, 3274 patients (81%) ont été suivis à un an et 2462 patients (61%) ont été suivis à deux ans. Seuls 1698 patients (42%) ont été suivis à 3 ans.

- Evolution du taux annualisé de poussées par rapport à l'inclusion

Absence de poussées sur la période :

A 1 an : 75% des patients, 2463 patients/3274 patients suivis (81% des dossiers analysés) ;

A 2 ans : 61%, 1510 patients/2462 patients suivis (61% des dossiers analysés) ;

A 3 ans : 52%, 889 patients/1698 patients suivis (42% des dossiers analysés).

- Evolution de l'EDSS<sup>7</sup> par rapport à l'inclusion

A 1 an (2282 observations disponibles, soit 56% des dossiers analysés) :

EDSS moyen : 3,3 ± 1,9 vs 3,7 ± 1,6 à l'inclusion - EDSS stable n=824 (36%), augmenté de 0,5 point ou plus n=473 (21%), diminué de 0,5 point ou plus n=985 (43%)

A 2 ans (1667 observations disponibles, soit seulement 41% des dossiers analysés) :

EDSS moyen : 3,4 ± 1,9 vs 3,7 ± 1,7 à l'inclusion - EDSS stable n=485 (29%), augmenté de 0,5 point ou plus n=427 (26%), diminué de 0,5 point ou plus n=755 (45%)

A 3 ans, seuls 1049 observations sont disponibles, soit seulement 26% des dossiers analysés.

## **STRATA (US/Europe) - STRATA-LT (suivi à long terme Europe)**

Une étude de suivi en ouvert des patients ayant participé à l'une des trois études de phase III, SENTINEL (n=1171), AFFIRM (n=942), GLANCE (n=110) ou à STARS (n=6) a été mise en place lors de la reprise de la commercialisation du produit, suspendue pendant 1 à 3 ans suivant le pays. Cette étude visait à évaluer le risque d'hypersensibilité et d'immunogénicité du natalizumab en monothérapie dans les 48 semaines qui suivent une réintroduction du produit et la confirmation de la tolérance du switch des interférons, de l'acétate de glatiramère, ou des autres traitements vers le natalizumab. La fréquence des poussées et la progression du handicap étaient aussi évaluées.

En janvier 2010, 1094/2229 patients (soit 49% des patients) ont été inclus dans le suivi STRATA<sup>8</sup> :

<sup>7</sup> Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983 ;33:1444-52. Graduation ordinale de 0 à 10 progressant par palier de 0,5 point. Les grades 0 à 3,5 sont entièrement déterminés par la combinaison des scores des échelles de déficit de 7 fonctions neurologiques (pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébral, visuelle, sensitive, sphinctérienne, cognitive). Les scores de 4 à 7,5 sont déterminés par la marche (incapacité), les scores 8 et 8,5 par les fonctions des membres supérieures pour les patients ne marchant plus, 9 et 9,5 par les fonctions bulbaires.

649/738 non-US patients (soit 59% des patients STRATA) ont été inclus dans l'extension à 4 ans (STRATA-LT) et 154/356 US patients (soit 14% des patients STRATA) ont été inclus dans TYGRIS pour un suivi sur 5 ans. Parmi les 996 patients ayant complété les 48 semaines, 647 ont été inclus dans la période long terme et 645 ont reçu une dose de traitement. Les patients ont reçu une médiane de 46 injections (total cumulé de 1 à 102 injections). La médiane était de 59 injections pour les patients initialement traités par natalizumab au cours de l'une des 3 études. Evénements indésirables (EI), nombre de poussées et EDSS ont été recueillis tous les 6 mois. Un EI grave (EIG) a été rapporté par 231 patients (21%). 63 patients ont arrêté le traitement pour EI. Dix-huit cas de LEMP ont été observés. Le taux annualisé de poussées initial dans la population incluse était de 0,25. Le taux annualisé de poussées a été de 0,26 (n=1094) à 1 an de suivi, de 0,17 (n=863) à 2 ans et de 0,15 à 3 ans (n=757). A 5 ans, le nombre de patients analysés n'est plus que de 666. L'EDSS initial était de 2,98 ; il a été de 2,86 (n=850) à 1 an de suivi, de 2,86 (n=726) à 2 ans et de 2,99 (n=690) à 3 ans.

### **TOP (Tysabri Observational Program)<sup>9</sup>**

Une étude observationnelle (Europe, Australie, Canada) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du natalizumab dans la SEP a débuté en janvier 2007 (en septembre 2009 en France). Au 1<sup>er</sup> mai 2014, 5 623 patients ont été inclus dans 16 pays (5085 patients ont été inclus en Europe dont 189 patients en France). 2104 patients ont arrêté le traitement. Le dernier traitement de fond reçu avant la mise sous natalizumab était un interféron chez 57,1% des patients, de l'acétate de glatiramère dans 24,1% des cas, du fingolimod dans 2,3% des cas. La médiane du nombre de perfusions reçues est de 27 (1 à 90). Le recueil de l'EDSS n'a concerné que 45,8% des patients à 1 an et 18,3% des patients à 2 ans.

Le taux annualisé de poussées initialement de 1,99 [IC95% 1,96 ; 2,01] est de 0,22 [IC95% 0,21 ; 0,24] sous traitement.

Au moins un EIG a été rapporté chez 9,8% des patients, au moins un EIG considéré comme étant relié au traitement par TYSABRI chez 3,5%. Au total, 30 cas de LEMP (0,5%) ont été rapportés sur les 5 623 patients traités par natalizumab (26 confirmées). L'incidence est de 4,6/1000 [IC 95% 3 ; 6,8]. Le nombre médian de perfusions de TYSABRI avant la survenue d'une LEMP était de 36,5 [extrêmes : 11-54]. Huit patients avaient été traités antérieurement par des immunosuppresseurs, trois patients dans les 24 mois précédents l'administration de TYSABRI.

### **8.1.2 Etudes observationnelles comparatives**

L'étude de cohorte rétrospective de l'OFSEP<sup>10</sup> avait pour objectif de comparer les données des patients traités par fingolimod à celles des patients traités par natalizumab.

Parmi les 40 965 patients inclus dans la base de données OFSEP, 3 761 patients suivis dans les 27 centres hospitalo-universitaires participant à l'étude avaient reçu au moins une prescription de fingolimod ou de natalizumab.

Au total, 303 patients traités par fingolimod et 326 patients traités par natalizumab répondaient aux critères d'inclusion : SEP-RR, instauration du traitement entre le 1<sup>er</sup> décembre 2011 et le 1<sup>er</sup> janvier 2013, un score EDSS et une IRM dans l'année précédant l'instauration, EDSS inférieur ou égal à 6. Les patients, antérieurement traités par un traitement de deuxième intention (natalizumab, fingolimod, cyclophosphamide, mitoxantrone, alemtuzumab ou rituximab) n'étaient pas inclus dans l'étude.

<sup>8</sup> Study 101-MS-321 and 101-MS-322 - STRATA. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801, C-1802, C-1803, or C-1808 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. Final Clinical Study Report. 14 janvier 2015.

<sup>9</sup> Tysabri Observational Program - Rapport d'étude intermédiaire - Biogen Idec, 3 mars 2015

<sup>10</sup> Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology*. 2016;86:771-8.

Les pourcentages de patients naïfs de traitement étaient de 10,1% dans le groupe natalizumab et de 13,2% dans le groupe fingolimod. Un total de 539 patients (83,3% des patients traités par fingolimod, 87,4% des patients traités par natalizumab) a reçu le traitement au moins 1 an ; 458 patients au moins 2 ans (fingolimod 75,9%, natalizumab 69,9%).

L'âge moyen des patients est de 37 ans. L'ancienneté de la maladie est de 9 ans dans le groupe fingolimod et de 8 ans dans le groupe natalizumab. Les scores EDSS moyen sont respectivement de 2,4 et de 2,8 points. 40,3% et 50,9% des patients ont un score compris entre 3,0 et 5,5 points. 30,4% et 52,8% des patients ont eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'instauration du traitement. Les pourcentages de patients ayant au moins une lésion Gd+ à l'IRM sont de 41,6% et de 56,8%. Les délais entre la mesure du score EDSS et l'instauration du traitement sont plus courts dans le groupe natalizumab. Il en est de même pour les données IRM.

#### Résultats de l'analyse non ajustée des données à 2 ans :

Critère d'évaluation	fingolimod	natalizumab
% Pts ayant eu au moins une poussée	38	31
Nombre de patients analysés	N=303	N=326
% Pts ayant eu une augmentation du score EDSS	29,6	30,7
Nombre de patients analysés	N=220	N=244
% Pts ayant eu une lésion Gd+ en T1	19,3	9,0
% Pts ayant eu une nouvelle lésion en T2	25,4	15,3
Nombre de patients analysés	N=114	N=177

L'analyse des données à l'aide d'une régression logistique multivariée<sup>11</sup> montre chez ces patients un odds ratio de 1,5 (IC 95% 1,0 ; 2,1) pour le pourcentage de patients ayant eu une poussée et de 0,9 (IC 95% 0,6 ; 1,3) pour l'augmentation du score EDSS en faveur du natalizumab. Les résultats obtenus après ajustement par le score de propension rapportent des pourcentages de patients ayant eu au moins une poussée de 41,7% dans le groupe fingolimod et de 30,9% dans le groupe natalizumab et une augmentation du score EDSS respectivement chez 27,8% et 32,0% des patients.

Les autres études déposées<sup>12,13,14,15,16,17</sup> réalisées en Allemagne, en Italie, au Danemark, aux Etats-Unis et en Australie ont comparé l'efficacité du natalizumab à celle du fingolimod. Les résultats sur le taux annualisé de poussées de ces études de faible niveau de preuve sont contradictoires. Lorsque les données EDSS ont été rapportées, l'analyse des résultats ne montre pas de différences en termes de progression du handicap à 2 ans dans la majorité des cas.

<sup>11</sup> Ajustement sur le sexe, le nombre de poussée dans l'année précédant le traitement, la présence de lésion Gd+ à l'IRM initial, le score EDSS initial, le centre hospitalier

<sup>12</sup> Braune S, Lang M, Bergmann A, NTC Group. Second line use of fingolimod is as effective as natalizumab in a German out-patient RRMS cohort. *J Neurol* 2013; 260: 2981-2985

<sup>13</sup> Carruthers R, Rotstein D, Healy B, Chitnis T, Weiner H, Buckle G. An observational comparison of natalizumab vs fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2014; 20: 1381-1390

<sup>14</sup> Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A clinical practice observational study. *Eur Neurol* 2014; 72: 173-180

<sup>15</sup> Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015; 77: 425-435 observational

<sup>16</sup> Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sorensen P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Multiple Sclerosis Journal* 2017;23(2) :234-241.

<sup>17</sup> Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi P, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first line injectable therapies. *Multiple Sclerosis Journal* 2016; 22: 1315-1326.

### 8.1.3 Comparaison indirecte<sup>18</sup>

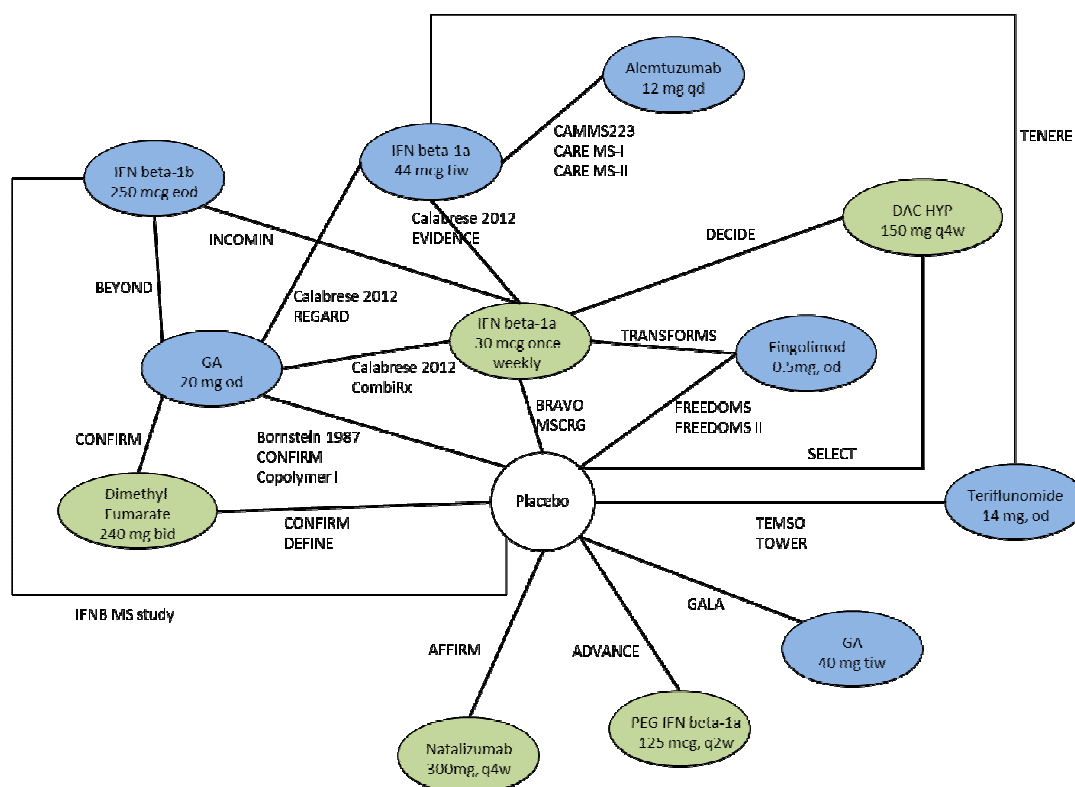
Une méta-analyse en réseau, réalisée en 2016, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du natalizumab à 12 et 24 mois de traitement versus autres traitements de fond ayant une AMM en Europe dans la SEP-RR (interférons bêta-1a et bêta-1b, acétate de glatiramère, tériflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod).

La recherche systématique effectuée à l'aide des bases bibliographiques informatisées Medline (1946 - 2016), Embase (1974 - 2016), PubMed, et SCI, des registres d'études notamment CENTRAL, NIH ClinicalTrials.gov, Current Controlled-trials et ISRCTN, EU Clinical Trials Register et des principaux comptes-rendus de congrès (Embase) jusqu'en février 2016 a porté sur les essais cliniques (publiés ou non) contrôlés, randomisés, réalisés chez l'adulte ayant une SEP-RR possiblement rapidement évolutive.

Les principaux critères d'efficacité étaient le taux annualisé de poussées et la progression du handicap. Seul le taux annualisé des poussées a été rapporté dans la majorité des études incluses. La progression du handicap confirmé à 6 mois n'a été renseignée que pour 7 études ; la fiabilité des résultats sur la progression du handicap ne peut donc pas être assurée.

Vingt-huit études randomisées contrôlées (18 965 patients) ont été incluses dans l'analyse. Il s'agissait principalement d'études comparatives versus placebo (18 études) ; Seules 4 études ont été réalisées en double-aveugle ; 13 études incluaient la comparaison directe entre deux traitements de fond (entre deux interférons pour 2 d'entre elles). Les patients de 21 études étaient naïfs de traitement à l'inclusion ; cette information était disponible pour 25 études.

Réseau de comparaison de la méta-analyse pour le taux annualisé de poussées

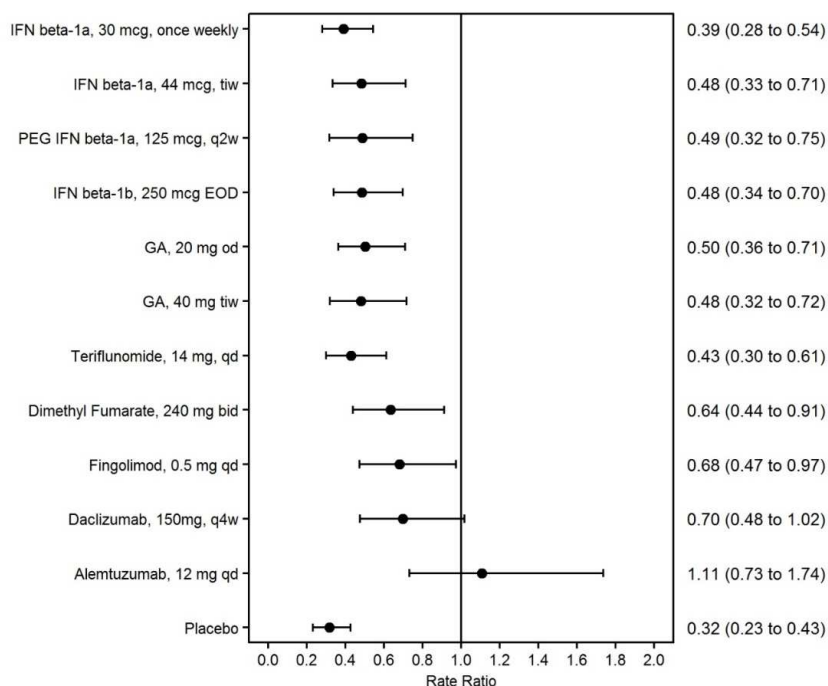


GA: Acétate de glatiramère; IFN: interféron; PEG: Pegylé; mcg: microgramme; mg: milligramme; qd: tous les jours; bid: 2x/jour; od: 1x/jour; eod: 1 jour/2; q1w: 1x/semaine; tiw: 3x/semaine; q2w: toutes les 2 semaines; q4w: toutes les 4 semaines

<sup>18</sup> A systematic review and mixed treatment comparison of natalizumab compared to other disease modifying treatments for relapsing-remitting sclerosis - Rapport du 9 décembre 2016 fourni par BIOGEN

L'analyse Bayésienne des données suggèrent que le natalizumab diffère des interférons-bêta, de l'acétate de glatiramère, du diméthyl fumarate, du tériflunomide et du fingolimod sur le critère du taux annualisé de poussée à 2 ans. Le traitement par natalizumab ne semble pas différer de l'alemtuzumab et du daclizumab sur ce critère.

Ratio du taux annualisé de poussées du natalizumab versus comparateurs :



GA : Acétate de glatiramère ; IFN : interféron ; PEG : Pegylé ; mcg : microgramme ; mg : milligramme ; qd : tous les jours ; bid : 2x/jour ; od : 1x/jour ; EOD : 1 jour/2 ; q1w : 1x/semaine ; tiw : 3x/semaine ; q2w : toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines

La progression du handicap confirmée à 6 mois n'a été rapportée que dans très peu d'études. Les données disponibles concernant ce critère d'évaluation ne diffèrent pas entre les traitements à 2 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les traitements en termes d'arrêts prématurés de traitement.

Les auteurs ont mentionné la difficulté à évaluer la qualité de certaines des études incluses dans l'analyse et la disparité des caractéristiques et des critères diagnostiques entre les études. Pour la majorité d'entre elles, le double aveugle est absent ou n'est pas satisfaisant. Le nombre important de données manquantes relatives à la mesure du handicap a entraîné l'exclusion de 11 études et un possible biais de sélection.

Le risque de biais des études incluses est hétérogène et il est impossible d'évaluer et de confirmer l'hypothèse de transitivité de cette méta-analyse en réseau. L'interprétation des résultats doit donc rester prudente d'autant que le manque de comparaisons directes disponibles rend impossible l'évaluation de la cohérence des résultats.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 PSUR 15 et 16

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 8/08/2013 au 7/08/2014 (PSUR 15) et du 08/08/2014 au 07/08/2015 (PSUR 16).

## 8.2.2 Bilan du suivi national de pharmacovigilance en France (CRPV de Nice)

Au 30 novembre 2011, l'exposition nationale à TYSABRI depuis le 12 avril 2007 (date de sa commercialisation) était estimée à 5 700 patients. Le nombre de patients exposés pendant au moins 2 ans était estimé à 3000. Au 17 janvier 2012, 469 cas graves avaient été rapportés avec TYSABRI en France depuis le début de la commercialisation (données issues de la base nationale de pharmacovigilance, des laboratoires Biogen Idec France et de TYSEDMUS). La majorité des notifications concernait des réactions liées à la perfusion et des hypersensibilités parfois sévères. Parmi les 104 cas graves d'infections, 20 cas confirmés de LEMP (4 cas d'évolution fatale) et 6 cas d'infections herpétiques avaient été rapportés. Cinq décès dont l'étiologie n'était pas identifiée avaient été notifiés.

Sur la période du 24 novembre 2015 au 23 mai 2016, le nombre de patients exposés en France sur le dernier mois de la période est estimé à 4 290 patients ; l'exposition depuis la commercialisation est évaluée à 29 776 année-patients. Entre le 24 mai 2015 et le 23 mai 2016, 87 cas graves sur 183 cas ont été rapportés dont 21 cas confirmés de LEMP ou fortes suspicions de LEMP. Le suivi de 30 cas confirmés de LEMP ou fortes suspicions de LEMP, précédemment rapportés, ont été également reçus par le CRPV sur cette période.

Au 23 mai 2016, 71 cas confirmés de LEMP dont 15 décès et 16 cas de fortes suspicions de LEMP ont été rapportés depuis la commercialisation de TYSABRI dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du natalizumab.

## 8.2.3 TYGRIS (septembre 2007 - mai 2011)<sup>19</sup>

L'étude TYGRIS est une étude de suivi long terme des événements graves survenant chez des patients traités par TYSABRI (US, Canada, Europe). Au total, 6 508 patients (US n=2207) ont été inclus dont 1152 en France. Plus de 90% d'entre eux avaient reçu un traitement immunomodulateur ou un immunosuppresseur, le plus souvent un interféron  $\beta$  ou de l'acétate de glatiramère dans les deux ans précédant leur inclusion dans l'étude. La durée moyenne des symptômes de la maladie chez ces patients était de 10 ans. Le nombre moyen d'injections de natalizumab reçus a été de 40 (0 à 77). Au total, 47% des patients inclus ont arrêté le traitement après inclusion dans l'étude. Quarante cas de LEMP ont été rapportés.

Les données de tolérance des patients suivis dans cette étude ont été intégrées aux données des rapports périodiques de pharmacovigilance du produit. Notons que près de 70% des patients inclus dans ce suivi en France ont aussi été inclus dans le suivi TYSEDMUS.

## 8.2.4 LEMP - Données mondiales<sup>20</sup>

Le natalizumab est associé à l'apparition de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui est causée par le virus de John Cunningham (JCV). L'apparition de la LEMP chez les patients atteints de SEP a des implications graves sur le pronostic, car elle entraîne le décès chez environ 20% des patients ou une invalidité grave chez 40% des survivants.<sup>21</sup> La présentation clinique de la LEMP associée au natalizumab ne se distingue pas de la LEMP classique ; elle est caractérisée par des affections cognitives chez plus de la moitié des patients, associées à des symptômes moteurs, une ataxie, des troubles neuro-visuels et une dysphasie ou une agnosie dans plus de 40 % des cas.

<sup>19</sup> Tysabri Global Observational Program in Safety - Rapport d'étude final - Biogen Idec, 24 mars 2016

<sup>20</sup> European Medicines Agency. Assessment Report. Procedure under Article 20 of Regulation (20) N° 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Tysabri. 11 février 2016

<sup>21</sup> Sørensen PS et al: Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* (2012) 18:143-52.

En janvier 2012, 203 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmées (dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR positif) avaient été rapportés dans le monde depuis la réintroduction du produit sur le marché en juillet 2006. L'incidence globale était estimée à 2,08/1000 patients traités [IC 95% 1,8 ; 2,39]. Ces cas étaient survenus en moyenne après 36 perfusions (19 à 54).

Parmi les cas où l'évolution avait été documentée, on notait : 42 décès (20%), la persistance de séquelles entraînant un handicap majeur dans 32% des cas. Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) avait été rapporté dans la quasi-totalité des cas.

La sérologie virus JC, connue pour 26 patients, était positive pour tous ces patients.

Trois facteurs de risque avaient été identifiés :

- la durée du traitement par natalizumab, en particulier lorsqu'elle est supérieure à de 2 ans
- une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur.
- une sérologie virus JC positive.

En mai 2015, 142 958 patients avaient été exposés au natalizumab depuis sa commercialisation aux USA en novembre 2004, soit une exposition de 432 814 patient-années. 55% de ces patients ont été exposés au moins 24 mois au produit, environ 30% au moins 48 mois. Au 4 juin 2015, 566 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmées (LEMP) avaient été rapportés (études cliniques, registres, rapports spontanés). Au total, 133 patients sont décédés (soit 23,5%). Les patients survivants associent souvent une morbidité élevée avec un handicap grave et permanent.

Diagnostic de la LEMP avant l'apparition de symptômes cliniques : Dans 11% de cas (62 cas), la LEMP était asymptomatique ou pré-symptomatique (absence de nouveau symptôme attribuable à une LEMP) au moment du diagnostic, avec des lésions IRM cérébrales anormales compatibles avec un diagnostic de LEMP. Ce pourcentage a augmenté en grande partie du fait de la fréquence des IRMs de surveillance pratiquées (20% des LEMP rapportées en dehors Etats-Unis étaient asymptomatiques au moment du diagnostic en 2015).

Une proportion plus importante de patients asymptomatiques présentait une maladie plus localisée sur l'IRM au moment du diagnostic (LEMP unilobaire chez 64% des patients) par rapport aux patients atteints de LEMP symptomatique (36%). On observe chez les patients asymptomatiques moins d'accumulation d'invalidité au fil du temps et des taux de survie supérieurs par rapport aux patients symptomatiques (95% versus 74%). Ces données confirment les observations antérieures selon lesquelles un diagnostic précoce de LEMP est essentiel pour limiter les lésions cérébrales permanentes avant l'obtention de la reconstitution immunitaire et renforcent la nécessité de mettre en place des stratégies de dépistage précoce des cas potentiels de LEMP, si possible avant le développement des symptômes clinique. Les cas de LEMP asymptomatique ont été identifiés par le biais d'IRM de routine.

Les données publiées suggèrent que les patients considérés comme présentant un risque élevé de développer une LEMP et qui continuent à prendre un traitement par natalizumab au-delà de 2 ans de traitement pourraient bénéficier d'un dépistage par IRM plus fréquent, par exemple tous les 3 à 6 mois.

Indice d'anticorps anti-virus JC pour guider la fréquence de la surveillance par IRM : Les données disponibles à ce jour suggèrent que l'indice d'anticorps anti-virus JC est corrélé au risque de LEMP chez les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC n'ayant pas d'antécédents de thérapie immunosuppressive. Sur la base de ces données, des estimations actualisées du risque de LEMP<sup>22</sup> chez les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC traités par TYSABRI ont été publiées.<sup>23</sup> Le risque de LEMP est faible à un indice inférieur ou égal à 0,9 et augmente de façon substantielle au-delà de 1,5 pour les patients traités par TYSABRI depuis plus de 2 ans. Pour les patients ayant

<sup>22</sup> Les estimations du risque de LEMP ont été déterminées à l'aide de la méthode par courbes de survie en se basant sur une cohorte regroupée de 21 696 patients qui ont participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA. Une stratification supplémentaire du risque de LEMP selon un intervalle d'indice d'anticorps anti-virus JC pour les patients n'ayant préalablement pas utilisé d'immunosuppresseurs a été déterminée à partir du risque global annuel et de la distribution de l'indice d'anticorps.

<sup>23</sup> 25/04/2016 EMA/266665/2016



déjà reçu une thérapie immunosuppressive, aucune différence significative au niveau de l'indice médian n'a été observée entre les patients non atteints de LEMP et les patients atteints de LEMP.

Test de détection des anticorps anti-virus JC : Il est actuellement recommandé que les patients qui sont négatifs à l'anticorps anti-virus JC soient testés pour une séroconversion deux fois par an. Les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive précédemment et qui présentent un faible indice d'anticorps doivent faire l'objet de tests tous les 6 mois si leur traitement se poursuit au-delà de 2 ans. Pour les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive précédemment et qui présentent un indice d'anticorps anti-virus JC élevé, aucun test de dépistage d'anticorps additionnel n'est requis, car des IRM plus fréquentes doivent être envisagées si le traitement sous natalizumab se poursuit au-delà de 2 ans.

ELISA pour anticorps anti-virus JC : L'algorithme d'estimation du risque de LEMP présente le risque de LEMP en fonction du statut sérologique vis-à-vis du virus JC, du titre d'anticorps anti-virus JC (index), de l'administration ou non d'un traitement antérieur par immunosuppresseur et de la durée d'exposition au natalizumab, par année de traitement. D'après les données en vie réelle d'Unilabs, issues de quatre pays de l'UE, le taux de changement du statut sérologique des patients de négatif à positif peut atteindre 16% sur une durée médiane de 12 mois. En outre, il convient de préciser que les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC, à un moment ou à un autre, doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer une LEMP, indépendamment de tout résultat de détection d'anticorps antérieur ou ultérieur.

Développement de LEMP après arrêt du traitement par natalizumab : Tous les cas de LEMP chez les patients ayant reçu du natalizumab sont survenus dans les 6 mois suivant la dernière perfusion. Ces résultats étayent la recommandation actuelle du résumé des caractéristiques du produit selon laquelle les médecins doivent rester vigilants concernant les signes et symptômes de la LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement par natalizumab et que la même stratégie de surveillance devrait être appliquée pendant une période allant jusqu'à 6 mois après l'arrêt.

### 8.2.5 Modifications d'AMM

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. Annexe). Ces modifications concernent notamment :

Le libellé d'indication du produit (*rectificatif du 24/06/2016*) :

Le natalizumab est désormais indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant une forme très active de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente malgré un traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).

Sa prescription n'est plus restreinte aux formes très actives de SEP-RR, en échec d'un traitement par interféron ou acétate de glatiramère.

La tolérance du produit :

- Mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP conformément aux conclusions de la procédure engagée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n°726/2004 (rectificatif du 25/04/2016)
- Modifications des rubriques 4.4 et 4.8 (variation II/0097, 15/09/2016)

Ajout des effets indésirables observés suivants :

- . nécrose rétinienne aiguë
- . encéphalite, méningite (virus herpès simplex et virus varicelle-zona)
- . anémie, anémie hémolytique

Interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum dans le cas d'échanges plasmatiques ou d'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Une variation de type II (variation II/95) concernant la mise à jour du RCP sur la base des résultats du plan d'investigation pédiatrique est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament.

### 08.3 Données d'utilisation

Entre octobre 2015 et septembre 2016, les données GERS Hôpital rapportaient 49 296 unités vendues (cumul annuel mobile). En septembre 2016, le nombre de patients en cours de traitement était estimé à 4 451 patients.

### 08.4 Résumé & discussion

Les résultats d'efficacité des études comparatives observationnelles et de la méta-analyse en réseau, détaillées au paragraphe 8.1, sont à interpréter avec prudence et ne peuvent remplacer les conclusions issues d'études de comparaison directe bien conduites.

Après évaluation des données de pharmacovigilance, le PRAC a conclu que la LEMP cliniquement asymptomatique au moment du diagnostic est plus fréquemment une maladie localisée sur l'IRM, avec un meilleur taux de survie et de meilleurs résultats cliniques par rapport à la LEMP symptomatique. Le diagnostic précoce de la LEMP semble être associé à de meilleurs résultats. Il a recommandé d'envisager un dépistage de la LEMP par IRM plus fréquent (par exemple tous les 3 à 6 mois) à l'aide d'un protocole IRM abrégé<sup>24</sup> pour les patients présentant un risque plus élevé de développer une LEMP.

Le PRAC a également conclu que, chez les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive antérieure et qui sont positifs aux anticorps anti-virus JC, le niveau de réponse aux anticorps anti-virus JC (indice) est associé au risque de développer une LEMP. Les données actuellement disponibles suggèrent que le risque est accru en cas d'indice d'anticorps plus important, mais aucune valeur seuil claire n'a été identifiée. Chez les patients traités pendant plus de 2 ans, le risque de LEMP est faible à des indices inférieurs ou égaux à 0,9 et augmente de façon substantielle à des valeurs supérieures à 1,5. Le PRAC a recommandé que les patients présentant un faible indice d'anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de thérapie immunosuppressive antérieure fassent à nouveau l'objet de tests tous les six mois après 2 ans de traitement.

Le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque de TYSABRI restait favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques additionnelles.

## 09 PROGRAMME D'ETUDES

---

TOP : Evaluer, dans les conditions réelles d'utilisation, l'efficacité et la sécurité d'emploi du natalizumab à long terme - 2027.

Programme 'TOUCH' : Étude observationnelle basée sur le programme d'encadrement « TOUCH » (Etats-Unis) évaluant le risque de LEMP chez patients traités par TYSABRI en relais des traitements de fonds récents (fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide) ou des traitements de fond injectables de 1<sup>ère</sup> intention (interféron bêta et acétate de glatiramère) - 2023.

---

<sup>24</sup> 25/04/2016 EMA/266665/2016 - Protocole IRM abrégé (par ex. séquence FLAIR, imagerie pondérée en T2 et en diffusion) - Si une LEMP est suspectée, le protocole d'IRM doit être étendu pour inclure l'imagerie pondérée en T1 par contraste et des tests sur le LCR doivent être envisagés afin de détecter la présence du virus JC à l'aide d'une PCR ultrasensible.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire caractérisée, dans sa forme la plus fréquente (85% des patients), par une phase inflammatoire rémittente, définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du système nerveux central et une phase secondairement progressive "neurodégénérative", avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire, qui survient dans un délai médian de 15 à 19 ans après le premier événement neurologique. En 2014, on dénombrait 89 200 personnes prises en charge pour une sclérose en plaque (SEP), dont 73% de femmes.<sup>25</sup>

Les médicaments actuellement prescrits dans la SEP ciblent principalement le processus inflammatoire de la phase rémittente de la maladie. Les données ne permettent pas d'évaluer l'effet de ces traitements sur l'atteinte axonale et l'évolution progressive irréversible du handicap à long terme. Il est important de noter que le rapport bénéfice/risque de ces traitements à moyen terme (au-delà de deux ans) est incertain, afin d'apprécier au mieux les résultats thérapeutiques obtenus sur de nombreuses années dans des formes rémittentes.

Le schéma de référence est une escalade thérapeutique. Ce schéma fait appel à des traitements agressifs dans les formes très inflammatoires n'ayant pas répondu à un traitement de première intention. Le choix du traitement dans ces formes très actives sera réalisé au cas par cas et tiendra compte des contre-indications et de la tolérance des traitements de fond de deuxième intention.

Un schéma d'induction thérapeutique fait appel à un traitement agressif d'emblée, relayé par un traitement d'entretien ayant un meilleur profil de tolérance. Nous manquons de biomarqueurs prédictifs d'une évolution péjorative à court terme de la maladie pour identifier au mieux le patient qui développera tôt des lésions irréversibles et pourrait bénéficier d'une telle stratégie thérapeutique.

Trois immunosuppresseurs par voie parentérale (mitoxantrone, natalizumab) et par voie orale (fingolimod) sont réservés aux formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu des effets indésirables identifiés de ces produits.

Des réactions d'hypersensibilité surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la perfusion de natalizumab ; ces réactions peuvent être systémiques et graves. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment la survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (IRM avant instauration du traitement, répétée au moins une fois par an, tous les 3 à 6 mois pour les patients à haut risque) dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement et de redoser les anticorps tous les 6 mois chez les patients dont la sérologie virus JC était négative.

La survenue de bradyarythmie (incluant les troubles de la conduction) lors d'une première administration de fingolimod impose une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières heures qui suivent son administration. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement afin de détecter la survenue d'infections, d'œdèmes maculaires et de troubles de la fonction hépatique.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives ou secondairement progressives (au moins deux poussées avec séquelles ou une augmentation du score EDSS de 2 points à l'EDSS et au moins une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à l'IRM). Le risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessite une surveillance régulière du patient. Le traitement nécessite également une mesure régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

<sup>25</sup> <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/maladies-neurologiques-ou-degeneratives.php> (consulté le 27/03/2017).

Compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, le traitement par alemtuzumab est à réserver à des formes sévères de SEP-RR.

Compte tenu des effets indésirables potentiellement graves du produit et l'absence de données comparatives dans les formes très actives de SEP-RR et dans les formes secondairement progressives, il est difficile de déterminer la place du daclizumab récemment indiqué dans la SEP avec poussées.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 sous réserve d'une réévaluation de la stratégie thérapeutique.**

	AMM en vigueur (décision CE du 13/11/2014) intégrant la variation IAIN/0063 (CHMP PO du 26/11/2013)	AMM en vigueur intégrant les variations : IAIN/0063 (CHMP PO 26/11/2013) II/0074 (CHMP PO 21/05/2015) II/0088 (CHMP PO 24/09/2015) II/0089 et II/0090 (CHMP PO 19/11/2015) R/91 (CHMP PO 25/02/2016) II/0077 (CHMP PO 26/05/2016) II/0097 (CHMP PO 15/09/2016)
		<b>Les paramètres nécessaires sont manquants ou erronés.</b> Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.
4.1 Indications thérapeutiques	<p>TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère.</li> </ul> <p>Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta ou acétate de glatiramère (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'Imagerie par Résonance magnétique (IRM) cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée 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</p>	<p>TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond <b>chez les adultes présentant</b> des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients <del>adultes âgés de 18 ans et plus</del> présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement <del>par interféron bêta ou acétate de glatiramère</del>, complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).</li> </ul> <p><del>Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta ou acétate de glatiramère (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'Imagerie par Résonance magnétique (IRM) cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée 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</del></p>

	<p>à présenter des poussées sévères.</p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients adultes âgés de 18 ans et plus 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) 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.</li> </ul>	<p><del>à présenter des poussées sévères</del></p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients <del>adultes âgés de 18 ans et plus</del> 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) 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.</li> </ul>
4.2 Posologies et mode d'administration	<p>[...]</p> <p>Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.</p> <p>Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par TYSABRI (voir également rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><del>Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.</del></p> <p>Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par TYSABRI (voir également rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>
4.3 Contre-indications	<p>Hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.</p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).</u></p> <p>Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide, voir également rubriques 4.4 et 4.8). Association avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère.</p> <p>Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.</p> <p>Enfant et adolescent âgés de moins de 18 ans.</p>	<p>Hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.</p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).</u></p> <p>Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, <del>par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide, voir également</del> [voir rubriques 4.4 et 4.8]). Association avec <del>les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère d'autres traitements de fond.</del></p> <p>Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.</p> <p>Enfant et adolescent âgés de moins de 18 ans.</p>

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</u></p> <p>L'utilisation de TYSABRI a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par TYSABRI.</p> <p>Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.</p> <p>Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'anticorps contre le virus JC.</li> <li>• La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans.</li> <li>• Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.</li> </ul> <p>Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI.</p> <p>Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC <b>et</b> qui ont pris un traitement par TYSABRI pendant plus de 2 ans <b>et</b> qui ont eu antérieurement un traitement immunosuppresseur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé. Chez les patients présentant les trois facteurs de risque, le traitement par TYSABRI ne doit être poursuivi que si les</p>	<p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</u></p> <p>L'utilisation de TYSABRI a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par TYSABRI; <b>les patients devront être surveillés régulièrement tout au long du traitement.</b> Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. <b>Le virus JC peut également entraîner une neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC (NCG), qui a été rapportée chez des patients traités par TYSABRI. Les symptômes de la neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (c.-à-d. un syndrome cérébelleux).</b></p> <p>Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'anticorps contre le virus JC.</li> <li>• La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. <b>Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent de nouveau être informés sur le risque de développer une LEMP sous TYSABRI.</b></li> <li>• Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.</li> </ul> <p><del>Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI.</del></p> <p>Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC <b>et</b> qui ont pris un traitement par TYSABRI pendant plus de 2 ans <b>et</b> qui ont eu antérieurement un traitement immunosuppresseur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé. <del>Chez les patients présentant les trois facteurs de</del> <b>Chez les patients traités par TYSABRI ayant des anticorps anti-</b></p>
---	--	---

	<p>bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour la quantification du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, veuillez-vous référer au Guide de Prescription pour la prise en charge des patients.</p> <p>Une analyse des anticorps anti-virus JC permet la stratification du risque du traitement par TYSABRI. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement par TYSABRI ou chez les patients sous TYSABRI dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative.</p> <p>Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit être réalisée ni pendant un échange plasmatique, ni dans les deux semaines suivant cet échange, en raison de l'élimination des anticorps du sérum.</p>	<p>virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le titre d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP. Chez les patients considérés comme étant à haut risque, le traitement par TYSABRI ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour <del>la quantification</del> <del>l'estimation</del> du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, veuillez-vous référer au Guide de Prescription pour la prise en charge des patients.</p> <p><u>Analyse des anticorps anti-virus JC</u></p> <p>Une analyse des anticorps anti-virus JC permet la stratification du risque du traitement par TYSABRI. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement par TYSABRI ou chez les patients <del>sous TYSABRI recevant ce médicament</del> dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative. <del>Chez les patients présentant un index faible et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement.</del></p> <p>Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. <del>La réalisation d'échanges plasmatiques ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum.</del> L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit <del>être réalisée ni pendant un échange plasmatique, ni pas être effectuée</del> dans les deux semaines suivant <del>et</del> un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum <del>ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).</del></p>
--	---	--



	<p>Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par TYSABRI, et cet examen sera répété chaque année pour actualiser cette référence.</p> <p>Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement. Après 2 ans de traitement, il faudra rappeler à tous les patients le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI.</p>	<p>Pour plus d'information sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, veuillez-vous référer au Guide de Prescription.</p> <p><u>Dépistage à l'IRM de la LEMP</u></p> <p>Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par TYSABRI, et cet examen sera répété <del>chaque année pour actualiser cette référence. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement. Après 2 ans de traitement, il faudra rappeler à tous les patients le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI.</del> au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant les 3 facteurs de risque de LEMP (c.-à-d. qui présentent des anticorps anti-virus JC <b>et</b> ont été traités par TYSABRI pendant plus de 2 ans, <b>et</b> ont été traités <b>antérieurement</b> par immunosuppresseurs, Ou</li> <li>• Patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par TYSABRI pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.</li> </ul> <p>Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par TYSABRI depuis plus de 2 ans (Pour plus d'information, veuillez-vous référer au Guide de Prescription).</p> <p>Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de TYSABRI administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements de fond à TYSABRI ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament</p>
--	--	---

	<p><b>En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.</b></p> <p>Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI (voir conduite éducative). Le traitement par natalizumab ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).</p> <p>Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs ou psychiatriques).</p> <p>Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant</p>	<p>immunosuppresseur à TYSABRI).</p> <p>Devant tout patient atteint de SEP traité par TYSABRI présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic de LEMP doit être évoqué. Des cas de LEMP asymptomatique ont été diagnostiqués sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien.</p> <p>Pour plus d'information sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par TYSABRI, les médecins doivent se référer au Guide de Prescription.</p> <p><b>En cas de suspicion de LEMP, ou de NCG due au virus JC , le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.</b></p> <p>Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM de référence réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de Prescription <del>pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI</del> (voir conduite éducative). Le traitement par <del>natalizumab</del> TYSABRI ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP <del>et/ou de NCG due au virus JC</del> (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).</p> <p>Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs ou, psychiatriques ou syndrome cérébelleux).</p> <p>Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant</p>
--	---	---

	<p>remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.</p> <p>Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de TYSABRI chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer d'être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ six mois après l'arrêt de TYSABRI.</p> <p>En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par TYSABRI devra être arrêté définitivement.</p> <p>Une amélioration est constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP. [...]</p> <p><u>Autres infections opportunistes</u></p> <p>D'autres infections opportunistes ont été décrites sous TYSABRI, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn, qui étaient immunodéprimés ou lorsque des comorbidités significatives étaient présentes. Cependant une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous TYSABRI chez des patients ne présentant pas ces comorbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par TYSABRI en monothérapie (voir rubrique 4.8).</p>	<p>remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.</p> <p>Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de TYSABRI chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer <del>d'être</del> à suivre le même protocole de surveillance et être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt de TYSABRI.</p> <p>En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par TYSABRI devra être arrêté définitivement.</p> <p>Une amélioration est constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP. [...]</p> <p><u>Autres Infections y compris autres infections opportunistes</u></p> <p>D'autres infections opportunistes ont été décrites sous TYSABRI, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn, qui étaient immunodéprimés ou lorsque des <del>co-</del> morbidités comorbidités significatives étaient présentes. Cependant une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous <del>TYSABRI</del> ce médicament chez des patients ne présentant pas ces <del>co-</del> morbidités comorbidités ne peut être exclu. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par TYSABRI en monothérapie (voir rubrique 4.8).</p> <p>TYSABRI augmente le risque d'encéphalite et de méningite causées par le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona. Des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale ont été rapportés après commercialisation chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant Tysabri (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'encéphalite ou de méningite herpétique, le traitement par TYSABRI devra être arrêté et un traitement approprié de l'encéphalite ou de la méningite herpétique devra être administré.</p>
--	--	---

	<p>[...]  <u>Traitement associé ou traitement antérieur par immunosuppresseurs</u></p> <p>L'efficacité et la tolérance de TYSABRI en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec TYSABRI est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes, et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>	<p>La nécrose rétinienne aiguë (NRA) est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple le virus varicelle-zona). Une NRA a été observée chez des patients recevant TYSABRI, pouvant entraîner une cécité. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaires doivent faire l'objet d'exams de la rétine pour rechercher une NRA. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement par TYSABRI doit être envisagé chez ces patients.</p> <p>[...]  <u>Traitement associé ou traitement antérieur par immunosuppresseurs</u></p> <p>L'efficacité et la tolérance de TYSABRI en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec TYSABRI est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes, et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Au cours des études cliniques de phase III réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI.</p> <p><u>Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs</u></p> <p>Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur. Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de TYSABRI administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements à TYSABRI ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière les patients passant d'un médicament</p>
--	---	---

	<p>Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur, le risque de LEMP est plus élevé et il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débiter le traitement par TYSABRI, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (voir rubrique 4.3).</p> <p>Au cours des études cliniques de Phase 3 réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI.</p>	<p>immunosuppresseur à TYSABRI), voir Dépistage à l'IRM de la LEMP.</p> <p>Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur, le risque de LEMP est plus élevé et il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débiter le traitement par TYSABRI, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (voir rubrique 4.3).</p> <p><del>Au cours des études cliniques de Phase 3 réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI.</del></p> <p>En cas de relais par TYSABRI d'un autre traitement de fond, 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. Il est recommandé de réaliser une numération-formule sanguine (NFS, incluant les lymphocytes) avant l'instauration du traitement par TYSABRI pour s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (cytopénie). TYSABRI peut être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie et une lymphopénie.</p> <p>En relais du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par TYSABRI.</p> <p>Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par TYSABRI.</p>
--	---	--

	<p><u>Immunogénicité</u>  Une aggravation de la maladie ou la survenue d'événements liés à la perfusion peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et, en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. . En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de TYSABRI et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité. (Voir rubrique 4.8).  Les patients ayant reçu TYSABRI pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement sont plus à risque de présenter des réactions d'hypersensibilité. Il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard, le traitement ne devra pas être réintroduit.</p> <p>[...]</p>	<p>Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à TYSABRI, compte-tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.</p> <p>L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte-tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par TYSABRI après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.</p> <p><u>Immunogénicité</u>  Une aggravation de la maladie ou la survenue d'événements liés à la perfusion peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et, en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué <b>au moins</b> 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de TYSABRI et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité. (Voir rubrique 4.8).  Les patients ayant reçu TYSABRI pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement <b>sont plus à présenter un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament.</b> Il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué <b>au moins</b> 6 semaines plus tard, le <b>traitement patient</b> ne devra <b>pas être réintroduit plus recevoir d'autres perfusions de Tysabri.</b></p> <p>[...]</p>
4.6 Fertilité,	<u>Grossesse</u>	<u>Grossesse</u>

<p>grossesse et allaitement</p>	<p>Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'administration de natalizumab chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le natalizumab ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par TYSABRI.</p> <p>En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé.</p> <p>[...]</p>	<p><del>Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'administration de natalizumab chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le natalizumab ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par TYSABRI.</del></p> <p>Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition à TYSABRI sur l'évolution des grossesses exposées.</p> <p>Le registre prospectif des grossesses sous TYSABRI comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec TYSABRI.</p> <p>Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées à TYSABRI au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Dès lors, il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées à TYSABRI durant le 3ème trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques.</p> <p>En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfices/risques de TYSABRI au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt de TYSABRI. [...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p><u>Liste des réactions indésirables</u> Les réactions indésirables liées au médicament, rapportées sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentées ci-dessous.</p>	<p><u>Liste Tableau des réactions indésirables</u> Les réactions indésirables liées au médicament, rapportées sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentées ci-dessous.</p>

Les réactions sont présentées selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit :

Fréquent ( $\geq 1/100$ , à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , à  $< 1/100$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations

Fréquent Infection urinaire  
Infection nasopharyngée

Affections du système immunitaire

Fréquent Urticaire  
Peu fréquent Hypersensibilité

Affections du système nerveux

Fréquent Céphalées  
Sensations vertigineuses  
Peu fréquent Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Affections gastro-intestinales

Fréquent Vomissements  
Nausées

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent Arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent Frissons  
Fièvre  
Fatigue

Description de certains effets indésirables

[...]  
Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Les réactions sont présentées selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit :

Fréquent ( $\geq 1/100$ , à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , à  $< 1/100$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<u>Classe de système d'organes MedDRA</u>	<u>Réaction indésirable</u>	<u>Catégorie de fréquence</u>
<u>Infections et infestations</u>	Infection urinaire	Fréquent
	Infection nasopharyngée	Fréquent
<u>Affections du système immunitaire</u>	Urticaire	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Vomissements	Fréquent
	Nausées	Fréquent
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Arthralgie	Fréquent
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Frissons	Fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Fatigue	Fréquent

Description de certains effets indésirables

[...]  
Infections, y compris LEMP et infections opportunistes



	<p>Dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections a été d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à <i>Cryptosporidium</i> a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains ont été fatals.</p> <p>Dans les études cliniques, la survenue d'infections herpétiques (virus Varicelle-Zona, virus Herpès-Simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves ont été rapportés, dont un cas fatal d'encéphalite herpétique. Voir rubrique 4.4.</p> <p>La majorité des patients n'a pas interrompu le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.</p> <p>Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation post-commercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections a été d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à <i>Cryptosporidium</i> a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains ont été fatals. <b>La majorité des patients n'ont pas arrêté le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.</b></p> <p>Dans les études cliniques, la survenue d'infections herpétiques (virus Varicelle-Zona, virus Herpès-Simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves <b>ont été rapportés dont un cas fatal d'encéphalite herpétique. Voir rubrique 4.4., menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale d'encéphalite et de méningite à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant TYSABRI. La durée du traitement par TYSABRI avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (voir rubrique 4.4).</b> <del>La majorité des patients n'a pas interrompu le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.</del></p> <p>Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant TYSABRI. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (par exemple méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux, ont entraîné une cécité chez certains patients. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation post- commercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). <b>Des cas de neuronopathie à cellules granulaires (NCG) due au virus JC ont</b></p>
--	--	---

	<p><u>Troubles hépatiques</u></p> <p>Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>	<p>également été signalés depuis la mise sur le marché de TYSABRI. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP.</p> <p><u>Troubles hépatiques</u></p> <p>Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Anémie et anémie hémolytique</u></p> <p>De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par TYSABRI, au cours d'études observationnelles après commercialisation. [...]</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>[...]</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études de TYSABRI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte des scléroses en plaques (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant la posologie pédiatrique).</p>	<p>[...]</p> <p>Une analyse intermédiaire des résultats (à la date de mai 2015) de l'étude TYSABRI Observational Program (TOP) en cours, une étude de phase IV multicentrique à un seul bras (n = 5 770), a montré une diminution significative (p &lt; 0,0001) maintenue du taux annualisé de poussées chez les patients étant passés de l'interféron bêta (n = 3 255) ou de l'acétate de glatiramère (n = 1 384) à TYSABRI. Les scores EDSS moyens sont restés stables pendant 5 ans. De façon concordante avec les résultats d'efficacité observés après le relais par TYSABRI de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, il a été observé chez les patients étant passés du fingolimod à TYSABRI (n = 147) une diminution significative du taux annualisé de poussées, qui est resté stable pendant deux ans, et les scores EDSS moyens sont restés comparables aux scores initiaux jusqu'à l'année 2. La taille limitée de l'effectif et la durée plus courte de traitement par TYSABRI dans ce sous-groupe de patients doivent être prises en compte pour interpréter ces données.</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a <del>reporté</del> <u>différé</u> l'obligation de soumettre les résultats <del>des études de</del> <u>d'études réalisées avec</u> TYSABRI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte <del>des scléroses de</del> <u>sclérose</u> en plaques (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant <del>la</del> <u>posologie l'usage</u> pédiatrique).</p>