



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion
Flacon de 15 ml (20 mg/ml), boîte de 1 (CIP 569 967-7)

BIOGEN IDEC FRANCE

Natalizumab

Code ATC : L04AA23 (Agent immunosuppresseur)

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.]

Date de l'AMM (procédure centralisée) et rectificatifs : 28 juin 2006, 28 novembre 2006, 25 avril 2008, 20 Juin 2008, 30 octobre 2008, 23 janvier 2009, 10 mai 2010 (réévaluation CHMP), 29 nov. 2010, 21 février 2011, 20 avril 2011, 16 juin 2011 - voir tableau en annexe

Inscription sur la liste des produits agréés aux collectivités (JO du 23 mars 2007)

Inscription sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L 166-22-7 du code de la sécurité sociale (JO du 15 mai 2007)

Renouvellement de l'AMM : 17 juin 2011

FDA :

- Mis sur le marché en novembre 2004, suspendu en février 2005 (suite à la survenue de 2 cas de LEMP dont un cas fatal, au cours d'essais cliniques)
- Depuis juin 2006, le produit est indiqué en monothérapie dans la SEP récurrente : "TYSABRI est en général recommandé chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate, ou qui ne tolèrent pas les autres traitements de la SEP."
- Depuis janvier 2008, il est indiqué dans les formes modérée à sévère de la maladie de Crohn. L'AMM dans cette extension d'indication a été refusée par l'Union Européenne en juillet 2007.

Motifs de la demande :

- Modification des conditions d'inscription faisant suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA
- 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

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Natalizumab

1.2. Indication

"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 :

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.

Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion 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 à présenter des poussées sévères.

ou

- 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."

1.3. Posologie et mode d'administration

"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 TYSABRI (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.

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.

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.

Posologie

Adulte

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 JC (voir rubrique 4.4)

Ré administration

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

Sujet âgé

TYSABRI n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

TYSABRI est contre indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP.

Après dilution (voir rubrique 6.6 du RCP), la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

TYSABRI ne doit pas être injecté en bolus."

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

"Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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.

Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Chacun des facteurs de risque indépendants suivants est associé à un risque accru de LEMP.

- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Il existe peu de données concernant les patients qui ont reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 4 ans. C'est pourquoi, le risque de survenue d'une LEMP chez ces patients ne peut être évalué actuellement.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.
- La présence d'anticorps contre le virus JC.

Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI. Les patients positifs pour les anticorps contre le virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par comparaison aux patients négatifs pour les anticorps contre le virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire les patients ayant reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 2 ans **et** ayant reçu antérieurement un traitement immunosuppresseur **et** qui sont positifs pour les anticorps contre le virus JC) présentent le plus haut risque de survenue de LEMP (soit 9 sur 1000 patients traités). Les patients devront être informés de ce risque accru de survenue de LEMP avant de poursuivre le traitement au-delà de 2 ans.

Une analyse des anticorps contre le virus JC pourra confirmer la stratification du risque avant ou pendant le traitement par TYSABRI.

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. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement. Après 2 ans de traitement, il faudra rappeler au patient le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI.

En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

[...]

LEMP et syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Chez presque tous les patients traités par TYSABRI ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination par ex. après échanges plasmatiques. L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès. Une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement de l'IRIS, qui peut survenir dans un délai de quelques jours à plusieurs semaines après échanges plasmatiques chez les patients traités par TYSABRI présentant une LEMP. [...]

Autres infections opportunistes

D'autres infections opportunistes ont été décrites sous TYSABRI, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn, qui étaient immunodéprimés ou lorsque des co-morbidités significatives étaient présentes. Cependant une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous TYSABRI chez des patients ne présentant pas ces co-morbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par TYSABRI en monothérapie.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire sous TYSABRI et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant sous TYSABRI. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement par TYSABRI devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examens complémentaires.

La survenue d'une infection opportuniste sous TYSABRI doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

[...]

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de TYSABRI, y compris des réactions systémiques graves. Ces réactions surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau TYSABRI après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque perfusion.

Les patients devront être surveillés pendant la perfusion et pendant 1 heure après la fin de celle-ci. Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.

Le traitement par TYSABRI devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par TYSABRI.

Traitement associé ou traitement antérieur par immunosuppresseurs

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.

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.

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.

Immunogénicité

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'évènements 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.

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.

Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement par TYSABRI. [...]

Arrêt du traitement par TYSABRI

En cas de décision d'arrêt du traitement, le médecin doit être averti que le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab. Au cours des essais cliniques, une exposition concomitante de cette durée à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère n'a pas été associée à des problèmes de sécurité. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'exposition concomitante aux immunosuppresseurs chez les patients souffrant de SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab peut conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et l'instauration d'une fenêtre thérapeutique pourrait être appropriée. Au cours des essais cliniques, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections."

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	Agent immunosuppresseur
L04A	Agent immunosuppresseur
L04AA	Agent immunosuppresseur sélectif
L04AA23	Natalizumab

[Anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG4 qui se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines exprimées à la surface des leucocytes (à l'exception des neutrophiles).]

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Fingolimod - GILENYA 0,5 mg, gélule - Agrément collectivités, JO du 10/12/2011

Même libellé d'indication que TYSABRI

Mitoxantrone - ELSEP 20mg/10ml, solution injectable - Agrément collectivités, JO du 04/05/2004

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par :

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

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Historique

Des risques de survenue d'infections opportunistes, notamment de LEMP¹ 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-RR².

La mise sur le marché de TYSABRI s'est accompagnée en Europe et aux Etats-Unis d'un plan de gestion des risques.

Aux Etats-Unis, un programme d'encadrement de la distribution de TYSABRI, programme dit TOUCH (TYSABRI Outreach Unified Commitment to Health) a pour objectif de déterminer de façon précise l'incidence de la LEMP, des infections opportunistes et des décès chez les patients traités par natalizumab. Il n'est pas prévu de recueillir des paramètres concernant l'évolution de la maladie sous traitement.

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 diffuse une mise au point actualisée sur l'utilisation du natalizumab dans le traitement de la sclérose en plaques. En complément du PGR européen, 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),
- un Groupe National Référent d'experts multidisciplinaires neurologues, neuroradiologues, infectiologues, immunologistes et virologistes pouvant être sollicités par les prescripteurs en particulier pour toute question relative à l'instauration du traitement chez des patients complexes au plan de l'immunité, ou pour avis en cas de suspicion de LEMP ou d'autres infections opportunistes.

1 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 demeure généralement latent et 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.

2 The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis : subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol 2009;256:401-415.

En octobre 2009, la Commission européenne a 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. Parmi ces cas, 14 dont un décès avaient été rapportés en Europe.

3.2. Réévaluation du rapport bénéfice/risque par le CHMP

Au 20 janvier 2010, la revue des notifications de pharmacovigilance 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.

Le nombre de patients ayant reçu le traitement plus de trois ans était limité et ne permettait pas d'estimer le risque de développer une LEMP chez ces patients.

Ces cas soulignaient l'importance pour les professionnels de santé de reconsidérer soigneusement le rapport bénéfice-risque du traitement après 2 ans, et d'en discuter avec le patient et de faire preuve d'une vigilance clinique continue tout au long du traitement

En mai 2010, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque de ce médicament restait favorable compte tenu de son efficacité démontrée et du nombre limité d'alternatives thérapeutiques et a diffusé 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 précisent que :

- le risque de survenue de LEMP augmente 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,
- les patients doivent être informés de ces facteurs de risques de survenue de LEMP,
- le rapport bénéfice/risque doit être réévalué pour tous les patients après 2 ans de traitement,
- l'arrêt du traitement ou son élimination par ex. après échanges plasmatiques expose au risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS),
- une surveillance clinique doit être effectuée à intervalles réguliers. Un IRM récent doit être disponible avant instauration du traitement puis annuellement.

3.3. Données d'efficacité déposées auprès de la Commission

3.3.1 Données issues d'études cliniques

Les données fournies^{1,2} sur la qualité de vie et l'acuité visuelle de patients traités par TYSABRI sont issues de l'analyse de critères secondaires et tertiaires des deux études pivot déposées auprès de la Commission en 2006 dont la population des patients inclus (études AFFIRM³) et les modalités de traitement (étude SENTINEL⁴) ne correspondent pas à l'indication du produit.⁵ Des données issues de deux études non comparatives concernant l'évolution sur 12 mois de la fatigue, des fonctions cognitives et de symptômes urinaires chez des patients traités par TYSABRI ont été fournies sous forme de posters.^{6,7,8}

1 Rudick RA et al. Health-related quality of life in Multiple Sclerosis : Effects of Natalizumab. *Annals of neurology* 2007;62: 335-346.

2 Balcer L, Galetta S, Calbresi P, et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68:1299-1304.

3 Polman CH et col. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;345:899-910.

4 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.

5 HAS - TYSABRI - Avis de la Commission de la Transparence du 17 janvier 2007, CT 3657.

6 Wilken J, Kane RL, Sullivan CL, et al. Evaluation of natalizumab for the relief of multiple sclerosis associated fatigue : the ENER-G study. P06.142 - AAN 2010.

7 Kane RL, Wilken J, Sullivan CL, et al. Effects of natalizumab on cognition in multiple sclerosis : findings from the ENER-G study. P06.077 - AAN 2011.

8 Khatri B, Foley J, Fink J, et al. Effects of natalizumab on bladder function: interim results of the TRUST study. PD6.009 - AAN 2011.

Aucune donnée nouvelle d'efficacité versus traitements actifs n'a été déposée auprès de la Commission.

3.3.2 Données de suivi des patients traités par TYSABRI

a. TYSEDMUS

TYSEDMUS¹ est un suivi observationnel prospectif national des patients atteints de SEP et traités par TYSABRI. Cette étude est réalisée via le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) développé au Centre de Coordination EDMUS à Lyon.

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

- 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 intermédiaire déposé comporte le suivi observationnel des patients entre novembre 2007 et juin 2011 : 2675/2855 dossiers informatisés ont été analysés (au moins une perfusion de natalizumab documentée). La médiane de suivi est de 19,5 mois (0 à 57 mois) : au moins 1 an (66%), au moins 2 ans (41%), au moins 3 ans (17%).

- Caractéristiques générales de la population
 - 75% de femmes
 - Durée d'évolution de la SEP à l'inclusion : 9,1 ans \pm 6,7 ans (0 à 47,8 années)
 - Age moyen à l'inclusion : 37,7 ans \pm 9,8 ans (7 à 77 ans)
 - SEP RR (96,1%), Secondairement progressives (3,5%), Progressives primaires (0,4%)
 - EDSS moyen à l'inclusion : 3,6 \pm 1,8 (0 à 8).
 - Poussées dans l'année précédant l'inclusion : 0 (7%); 1 (31%); 2 (37%); \geq 3 (25%) - nombre moyen de poussées : 1,94 \pm 1,18 (n=2567)
 - Patients naïfs de traitement : 10%
 - Traitement par interféron ou acétate de glatiramère à l'inclusion : 87%
 - Traitement par immunosuppresseur IV ou oral à l'inclusion : 11%
- Arrêts de traitement : 425 arrêts définitifs (16%)
Causes: Allergie (47), inefficacité (74), événement indésirable grave (43), autre événement indésirable (31), passage à une forme progressive (45), anticorps positifs persistants (35), autres (218) : grossesse/désir de grossesse, raison personnelle, intolérance, raison inconnue.
- 164 événements graves enregistrés chez 4,5% des patients
38 infections dont 8 LEMP (4 cas parmi les dossiers informatisés) et 22 réactions d'hypersensibilité
- Effets indésirables fréquents (1/100 à 1/10) : fatigue / asthénie (3%), céphalées (3%), éruptions et prurit (1%), nausées et vomissements (1%)
- Anticorps anti-natalizumab positifs persistants : Sur 735 patients (1 389 dosages), 49 patients ont des anticorps anti-natalizumab positifs persistants ; le dosage avaient été effectué pour intolérance (12), aggravation de la SEP (15), de manière systématique (15).
- Efficacité :
Parmi les 2675 patients analysés, 1749 patients (65%) ont été suivis à un an et 1089 patients (41%) ont été suivis à deux ans. Seuls 456 patients (17%) ont été suivis à 3 ans.
- Evolution du taux annualisé de poussées par rapport à l'inclusion
A 1 an : 0,33 vs 1,97 (1681 observations disponibles, soit 63% des dossiers analysés)

¹ TYSEDMUS est une étude mise en place par l'Affsaps, 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.

A 2 ans : 0,27 vs 2,04 (1050 observations disponibles, soit 39% des dossiers analysés)
A 3 ans : seuls 438 observations sont disponibles, soit 16% des dossiers analysés

- Evolution de l'EDSS¹ par rapport à l'inclusion

A 1 an (1067 observations disponibles, soit seulement 40% des dossiers analysés) :
EDSS moyen : 3,3 ± 1,9 vs 3,7 ± 1,8 - EDSS stable n=376 (35%), augmenté de 0,5 point ou plus n=225 (21%), diminué de 0,5 point ou plus n=466 (44%)

A 2 ans (641 observations disponibles, soit seulement 24% des dossiers analysés) :
EDSS moyen : 3,4 ± 1,9 vs 3,8 ± 1,8 - EDSS stable n=190 (30%), augmenté de 0,5 point ou plus n=155 (24%), diminué de 0,5 point ou plus n=296 (46%)

A 3 ans, seuls 254 observations sont disponibles, soit seulement 9,5% des dossiers analysés.

b. Autres suivis observationnels en Europe

D'autres suivis observationnels sont réalisés en Europe. Les données publiées décrivent les suivis de patients sur des périodes courtes de traitement, d'environ un an.

L'étude de cohorte de Oturai² a inclus les 234 premiers patients danois traités par TYSABRI dans les deux seuls centres de neurologie autorisés à prescrire du natalizumab jusqu'en 2008. Le traitement pouvait être instauré chez les patients ayant eu au moins deux poussées documentées ou une augmentation d'au moins deux points à l'EDSS dans l'année précédente (n=175), chez les patients précédemment traités par mitoxantrone pour lesquels un changement de traitement était envisagé (n=45), et chez les patients traités de novo pour une forme très active de SEP définie par l'EMA (n=14). L'ancienneté médiane de la maladie était de 8 ans (0 à 36 ans). L'EDSS médian chez ces patients était de 4 (0 à 8). Le taux annualisé de poussées moyen de 2,53 avant traitement a été de 0,68 sur une durée médiane de suivi de 11 mois (3 à 21,5 mois) ; 63% des patients n'ont pas eu de poussée. Une augmentation de 1 point à l'EDSS a été observée chez moins de 1% d'entre eux.

L'étude rétrospective de Putzki³ a permis de suivre sur un an 97 patients ayant une SEP-RR inclus par 4 centres allemands spécialisés dans la pathologie. Les patients inclus avaient débuté un traitement par natalizumab depuis au moins 12 mois.

Le taux annualisé de poussée chez ces patients était de 3,6 (±0,8) avant traitement. 73 % des patients avaient un score EDSS initial supérieur ou égal à 3 ; le taux annualisé des poussées était de 2,3 (±0,6), l'EDSS moyen de 3,6 (±0,7). 75% des patients avaient été antérieurement traités par INF. Après 12 mois de traitement, le taux annualisé de poussées a été de 0,2 (±0,1) ; le pourcentage de patients libres de poussées a été de 80,4%. L'EDSS moyen a été de 3,5 (±1,3) ; une aggravation d'un point d'EDSS a été observée chez 11,8% des patients.

L'étude rétrospective de Putzki⁴ conduite en Suisse a inclus 85 patients issus de trois centres spécialisés dans la pathologie. Les patients inclus avaient débuté un traitement par natalizumab depuis au moins 12 mois. L'ancienneté de la maladie était inférieure à 6 ans pour 52% des patients. La durée moyenne de traitement a été de 18,4 mois. 88% des patients étaient précédemment traités par au moins un traitement de fond.

Le taux annualisé de poussée chez ces patients était de 2 (±0,6) avant traitement. 74 % des patients avaient un score EDSS initial inférieur ou égal à 3,5 ; l'EDSS moyen était de 3,1 (±0,8). Après 12 mois de traitement, le taux annualisé des poussées a été de 0,3 (±0,3) ; le

1 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.

2 Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *European Journal of Neurology* 2009;16:420-423.

3 Putzki N, Özgür Yaldizli O, et al. Natalizumab Reduces Clinical and MRI Activity in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: Results from a Multicenter Study in Switzerland. *Eur Neurol* 2010;63:101-106.

4 Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *European Journal of Neurology* 2010;17:31-37.

pourcentage de patients libres de poussées a été de 79%. L'EDSS moyen a été de 2,9 ($\pm 0,8$) ; une progression de la maladie a été observée chez 12,4% des patients.

Les patients traités par natalizumab de la région Nord pas de Calais et Alsace ont tous été inclus dans le suivi de Outterick¹. Les données publiées ne concernent qu'un faible nombre de patients ayant été suivis pendant un an (127/384 patients inclus dans l'étude, soit 33%).

Dans l'étude rétrospective de Belachew², deux centres de neurologie belges ont inclus 45 patients ayant une SEP-RR, ayant eu l'expérience d'au moins 1 poussée sous traitement par INF ou AG et qui présentaient au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Les patients inclus avaient débuté un traitement par natalizumab depuis plus de 44 semaines. Le taux annualisé de poussées et l'EDSS moyens chez ces patients étaient respectivement de 1,87 ($\pm 0,73$) et 3,5 ($\pm 1,3$) avant traitement par TYSABRI et de 0,29 ($\pm 0,69$) et 3,1 ($\pm 1,3$) après 44 semaines de traitement.

L'étude prospective italienne de Sangalli³ a permis de suivre 285 patients SEP-RR de trois centres de neurologie italiens traités par natalizumab entre mars 2007 et septembre 2009. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 9,6 ans chez ces patients ; 82% d'entre eux recevaient précédemment un autre traitement de fond. Le nombre moyen de poussées dans l'année précédent l'étude était de 2. La durée moyenne de suivi a été de 15,5 mois. Le pourcentage de patients n'ayant pas eu de poussées au cours des deux ans de suivi a été de 78%. L'EDSS de ces patients n'est pas renseigné.

L'étude prospective de Holmén⁴ des patients suédois pour lesquels un traitement par TYSABRI a été instauré a été mise en place en 2006 via le Swedish MS quality registry (SMS-reg). Entre août 2006 et mars 2010, 1 152 patients ont été inclus dans ce suivi. On estime à 95% le pourcentage des patients traités par natalizumab en Suède au cours de cette période et inclus dans cette étude.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 37 ans ; 78% des patients avaient une SEP-RR. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 8 ans. 63% d'entre eux recevaient avant inclusion un traitement de fond par interféron bêta ou acétate de glatiramère ; 66% avaient une durée de traitement de moins de 2 ans. Pour 17% des patients l'existence ou non d'un traitement antérieur n'était pas renseigné. L'activité de la maladie à l'instauration du traitement par natalizumab n'est pas précisée ; les taux annualisés de poussées ne sont pas renseignés. La durée moyenne de traitement par natalizumab a été de 22 mois (± 12). 149 patients ont arrêté le traitement : désir de grossesse (27.5%), événement indésirable (17,4%), manque d'efficacité (16,7%), détection AC anti-natalizumab (14,8%). 34 événements indésirables graves ont été enregistrés. Deux patients sont décédés pendant le traitement et 5 sont décédés dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Trois cas de LEMP ont été rapportés.

Le score EDSS initial moyen des patients SEP-RR (n=901) était de 3,26. L'EDSS moyen est de 2,84 à un an de traitement et de 2,92 à 2 ans (le nombre de scores EDSS analysés n'est pas fourni).

c. 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, AFFIRM ou GLANCE (Association natalizumab/acétate de glatiramère vs placebo/acétate de glatiramère) 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

1 Outterick O, Ongagna JC, Zéphir H, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol* 2010;257:207-211.

2 Belachew S, Phan-Baa R, Bartholome E, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2011;18:240-245.

3 Sangalli F, Muiola L, Bucello S, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *F. Neurol Sci* 2011;31(Suppl 3):S299-S302.

4 Holmén C, Piehl F, Hillert J, et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* June 2011;17(6):708-19.

interférons, de l'acétate de glatiramère, ou des autres traitements vers le natalizumab. La fréquence des poussées et la progression du handicap ont aussi été évaluées.

En janvier 2010, 1094/2223 patients (soit 49% des patients ayant participé à l'une des études de phase III) ont été inclus dans le suivi STRATA¹ (Poster ECTRIMS 2010) : 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. Les patients ont reçu une médiane de 31 injections (total cumulé de 1 à 50 injections) et de 66 injections (total cumulé de 4 à 89 injections) pour les patients initialement traités par natalizumab au cours de l'une des 3 études. Evénements indésirables, nombre de poussées et EDSS ont été recueillis tous les 6 mois. Quatre cas de LEMP ont été observés après plus de deux ans et demi de traitement. Le taux annualisé de poussées initial dans la population incluse était de 0,25. Le taux annualisé de poussées a été de 0,15 (n=866) à 1 an de suivi, de 0,17 (n=777) à 2 ans et de 0,12 à 3 ans (n=760). 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.

d. TOP (Tysabri Observational Program)²

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 juillet 2007 (en septembre 2009 en France). Au 1^{er} juin 2011, 3484 patients ont été inclus dans 15 pays (3118 patients ont été inclus en Europe dont 189 patients en France). La médiane du nombre de perfusions reçues est de 13. Le recueil de l'EDSS n'a concerné que 34,5% des patients à 1 an et 14% des patients à 2 ans.

Le taux annualisé de poussées initialement de 1,99 [IC95% 1,95 ; 2,02] est de 0,28 [IC95% 0,26 ; 0,30] sous traitement (données internes à Biogen Idec).

3.4. Données de tolérance

3.4.1 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) est estimée à 5 700 patients. Le nombre de patients exposés pendant au moins 2 ans est estimé à 3000.

Au 17 janvier 2012, 469 cas graves ont été rapportées 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).

On distingue :

- 21 décès : suicides (6), décès d'étiologie inexplicée (5) dont 4 morts subites au cours du sommeil sans explication retrouvée, LEMP (4), poussée de SEP d'évolution fatale (2), fausse route (1), leucoencéphalopathie d'évolution foudroyante (1), cancer du poumon avec LLC secondaire chronique (1), accident de voiture (1).
- Des réactions d'intolérance à la perfusion et des réactions cutanées au cours ou à distance des perfusions sans critère de gravité pour la plupart; exacerbations de certains troubles cutanés préexistants.
- 71 cas graves d'hypersensibilité médicamenteuse décrivant pour la plupart des réactions cutanées (urticaire généralisée le plus souvent), associées à des troubles cardiovasculaires et/ou généraux. Des états de chocs cardiovasculaires ont été rapportés. Presque tous les cas décrivaient une réaction survenant dans les 30 premières minutes, au cours des 3 premières perfusions.

1 O'Connor PW, Goodman AD, Kappos L, et al. Updated efficacy and safety of natalizumab in patients who participated in the STRATA study. P483 - ECTRIMS 2010.

2 Wiendl H, Belachew S, Butzkueven H, et al. Assessment of the association between baseline characteristics and postbaseline relapses, disability progression, and improvement over time in the natalizumab (TYSABRI) Observational program (TOP) in patients with multiple sclerosis. P01.199 - AAN 2011.

- 104 cas graves d'infections
20 cas confirmés de LEMP dont 4 d'évolution fatale sont survenus chez des patients âgés de 33 à 53 ans et ayant reçu en moyenne 37 perfusions de TYSABRI (18 à 84 perfusions). Dans tous les cas, des images très suggestives à l'IRM et un dosage positif du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien ont été rapportés. Le traitement a consisté en plusieurs séances de plasmaphérèse. Certains patients avaient également reçu de la méfloquine, de la mirtazapine, du cidofovir, des corticoïdes. Un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) traité par corticoïdes à fortes doses est rapporté chez 15 patients. L'évolution a été fatale dans 4 cas, dans les 4 mois après le diagnostic de LEMP.
Six cas graves d'infections herpétiques : méningoradiculonévrite (1), varicelle (1), méningoencéphalite (2), rétinite nécrosante (1), kératite herpétique (1).
- 16 cas graves de cytolysse hépatique
Le délai de survenue varie de 2 à 30 mois de traitement. Dans 3 cas, les patients avaient des troubles hépatiques préexistants. L'évolution est favorable après arrêt de TYSABRI (8 cas) ou poursuite du traitement (2 cas). Les autres cas ne rapportent pas d'évolution ou un événement non résolu pour lequel d'autres étiologies sont retrouvées.
- 36 cas de cancers : cancers du sein (8 cas), cancers du col (4 cas), cancers colo-rectaux (3 cas), carcinome baso-cellulaire (2 cas), mélanomes (4 cas), cancer du poumon (3 cas), cancers hématologiques (5 cas) et 3 cas isolés
La disparité des cancers rapportés ainsi que les différents stades ne suggèrent pas à ce jour de tropisme particulier du natalizumab et la répartition des cas rapportés est superposable à ce qui était observé dans la population générale. Un risque majoré de mélanome avait été évoqué, l'intégrine $\alpha 4$ jouant un rôle au niveau des mélanocytes. Les données sur les cas de mélanomes sont à ce jour rassurantes mais toujours surveillées de près. Il reste plusieurs interrogations quant à un risque majoré de cancer viro-induits.
- 53 notifications graves de poussée de SEP/rechute/inefficacité
Les délais de survenue varient entre 1 et 33 mois. Douze cas rapportent une poussée de SEP particulièrement sévère après l'arrêt du traitement avec un délai de survenue de 3 à 6 mois dont un cas d'évolution fatale ; un IRIS pourrait être impliqué dans la survenue de ces poussées.
- 22 cas graves de troubles neurologiques, dont 14 cas de convulsions et 3 cas fatals (fausse route, leucoencéphalopathie, trouble neurologique non diagnostiqué).
- 44 cas graves de troubles psychiatriques, incluant 31 cas de syndromes dépressifs, dont 18 tentatives de suicide et 6 suicides. Des facteurs favorisants étaient présents dans une grande majorité des cas.
- Parmi les 29 cas graves de troubles hématologiques : plusieurs cas de lymphocytoses attendus du fait du mécanisme d'action du natalizumab, 6 cas de thrombopénie, 4 cas de leucocytoses avec neutrophilie, 3 cas d'anémie hémolytique auto-immune, 2 cas d'anomalies de la lignée rouge, des cas isolés d'immunodépression de gammopathie monoclonale, d'hyperéosinophilie, de myélémie, de syndrome myélodysplasique.
- Parmi d'autres événements notifiés : céphalées survenant dans les suites de la perfusion ; troubles gastro-intestinaux en cours de perfusion ou dans les suites immédiates ; infections urinaires et pyélonéphrites ; hématomes spontanés des membres inférieurs (5 cas) sans étiologie retrouvée ; thromboses (6 cas) ; embolies pulmonaires (2 cas) ; AVC (6 cas, la plupart avec facteurs de risque).

Globalement, les recherches d'Ac anti-natalizumab ne sont pas rapportées dans le suivi national.

Grossesse (données mondiales) : au 23 mai 2011, 1073 grossesses et 170 cas de fausses couches ont été rapportés. L'issue de la grossesse a été rapportée dans 884 cas : 453 cas d'issues favorables, 261 grossesses en cours, 170 cas de fausses couches.

La majorité des notifications concerne des réactions liées à la perfusion et des hypersensibilités parfois sévères. Parmi les infections sévères, 20 cas de LEMP et quelques cas d'infections herpétiques avec séquelles ont été rapportés. Cinq décès dont l'étiologie n'est pas identifiée ont été notifiés. Des poussées de SEP parfois sévères sont survenues. Certaines sont survenues à l'arrêt du traitement ; un IRIS pourrait alors être impliqué. L'incidence des mélanomes et des cancers viro-induits reste à surveiller. Les données d'exposition au cours de la grossesse semblent rassurantes mais n'autorisent pas pour autant son utilisation durant la grossesse.

3.4.2 Bilan du suivi national de pharmacovigilance en Italie après 2 ans de commercialisation¹

Au 2 mars 2009, 1 818 patients avaient été enregistrés dans la base italienne de pharmacovigilance. Plus de 50% des patients sont traités par TYSABRI depuis moins de 12 mois. Le score EDSS moyen était de 3,5. La durée moyenne de la maladie était de 10 ans chez les patients ayant été antérieurement traités par immunomodulateur (89% des patients). Le traitement avait été arrêté chez 202 patients. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été une réaction d'hypersensibilité (5% des cas). Parmi les 22 événements indésirables graves notifiés, une méningite bactérienne, un mélanome cutané et 3 cas de réaction allergique ont été rapportés.

3.4.3 TYGRIS (septembre 2007 - mai 2011)

L'étude TYGRIS est une étude de suivi long terme des événements graves survenant chez des patients traités par TYSABRI (US, Canada, Europe). Au 23 mai 2011, 6 496 patients (US n=2207) avaient été inclus dont 1150 en France. Plus de 90% d'entre eux avaient reçus un interféron β 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 était de 26 (0 à 61). Près de trente p. cent des patients inclus avaient arrêté le traitement.

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.

3.4.4 LEMP - Données mondiales

Au 23 novembre 2011, on estime à 98 489 patients exposés à TYSABRI dans le monde depuis sa commercialisation aux USA en novembre 2004. Près de 45% de ces patients ont été exposés au moins 24 mois au produit.

Au 26 janvier 2012, 203 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmées (dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR positif) ont été rapportés dans le monde depuis la réintroduction du produit sur le marché en juillet 2006. L'incidence globale est estimée à 2,08/1000 patients traités [IC 95% 1,8 ;2,39]. Ces cas sont survenus en moyenne après 36 perfusions (19 à 54).

Parmi les cas où l'évolution a été documentée, on note : 42 décès (20%), la persistance de séquelles mineures dans 11% des cas, de séquelles modérés dans 57% des cas, de séquelles entraînant un handicap majeur dans 32% des cas. Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) a été rapporté dans la quasi-totalité des cas.

La sérologie virus JC, connue pour 26 patients, était positive pour tous ces patients. On estime la proportion de sujets ayant une sérologie positive pour le virus JC dans la population générale à 55% et le taux annuel de séroconversion à 3%.

Trois facteurs de risque ont été identifiés :

- la durée du traitement par natalizumab ; une augmentation du risque a été identifiée à partir de 2 ans de traitement.
- une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur (mitoxantrone, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine) et ce quelle que soit la durée de ce traitement.

1. Tedeschi G et al. The pharmacovigilance program on natalizumab in Italy: 2 years of experience. *Neurol Sci* 2009;30(Suppl 2):S163-S165.

Ce risque est estimé 3 à 4 fois plus important par rapport à un patient naïf de traitement immunosuppresseur avant natalizumab.

- une sérologie virus JC positive. Cette donnée est issue d'une analyse combinée à partir d'une étude clinique et d'une étude observationnelle dans laquelle 14 cas de LEMP avaient été rapportés. Les 14 patients avaient une sérologie positive pour le virus JC.

Chez les patients cumulant les 3 facteurs de risques, le risque de présenter une LEMP a été estimé à 9/1000 (mai 2011) ; ce chiffre est amené à évoluer en fonction de l'actualisation des données.

3.5. Conclusion

Aucune nouvelle étude comparative n'a été déposée auprès de la Commission. Les études observationnelles non contrôlées fournies ne permettent pas de préciser l'efficacité de TYSABRI par rapport à celle des autres traitements de fond de la maladie.

Les taux annualisés de poussées et les scores EDSS après 2 ans de traitement ne sont renseignés respectivement que chez 39% et 24% des patients traités par TYSABRI enregistrés dans la base EDMUS. L'étude observationnelle de Holmén est aussi une étude de type "registre". Le score EDSS moyen chez ces patients n'a pas augmenté après 2 ans de suivi sous traitement dans le groupe des patients SEP-RR analysé. Mais les données sur l'activité initiale de la maladie des patients suivis n'ont pas été fournies ; le taux annualisé de poussées moyen n'a pas été renseigné.

En Europe, le suivi STRATA LT de l'efficacité à long terme du produit ne concerne que 50% des patients inclus dans les trois études de phase III menées avec le produit, dont une centaine en France. Les données des autres études observationnelles sont susceptibles d'être affectées par des biais de sélection et d'information - l'inclusion d'un groupe contrôle aurait pris ici toute son importance. Les scores EDSS des patients inclus dans ces études ne sont renseignés que pour une durée de traitement d'environ un an. Ainsi, les diminutions discrètes des moyennes de scores EDSS de faible grade observées sur une période courte de traitement doivent être interprétés avec prudence ; ces variations qui suggèrent une amélioration de l'incapacité pourraient notamment refléter l'amélioration clinique de patients ayant débuté le traitement lors de la phase de récupération d'une poussée.

Au total, les données recueillies sur la fréquence annuelle des poussées semblent confirmer l'efficacité du traitement sur le processus inflammatoire de la maladie chez des patients ayant une SEP plus active et évoluant depuis plus longtemps que dans l'étude AFFIRM de phase III mais ces données restent non comparatives versus traitements actifs. Les données recueillies sur le niveau d'incapacité (score EDSS) sous traitement sont également non comparatives et ne sont disponibles que pour un faible pourcentage de patients suivis ce qui ne permet pas d'apprécier l'impact d'une administration à long terme (> 2 ans) de cet immunosuppresseur sur la progression du handicap.

L'incidence des cas de LEMP augmente avec la durée du traitement, en particulier au-delà de 2 ans, une sérologie virus JC positive et l'existence d'un traitement antérieur par un immunosuppresseur. Un test de détection des anticorps contre le virus JC développé par Biogen Idec et Elan peut être proposé avant et/ou pendant le traitement. Chez le patient à sérologie virus JC négative, un contrôle de cette sérologie peut être proposé périodiquement, en raison d'un risque de séroconversion.

Un IRIS, d'évolution parfois défavorable, est survenu quelques jours à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement chez la plupart des patients ayant développé une LEMP.

D'autres infections opportunistes ont été rapportées, notamment des cas graves d'infections herpétiques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées en cours de perfusion ou dans l'heure qui suit. Des chocs cardiovasculaires ont été rapportés. Ces réactions nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Le risque de réactions d'hypersensibilité doit être pris en compte à chaque perfusion. Il conviendra de rechercher chez ces patients la présence d'anticorps anti-natalizumab. L'apparition d'anticorps anti-natalizumab persistants est survenue chez environ 6 % des patients.

Des atteintes hépatiques graves ont été rapportés ; la fonction hépatique des patients traités reste à surveiller.

Le risque carcinogène du produit, en particulier lors de traitements prolongés, reste à estimer.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

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.

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.

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 confirmé. Compte tenu du risque d'infections opportunistes et notamment de LEMP, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité à moyen terme (< 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.

La mitoxantrone et le fingolimod sont aussi indiqués dans les formes sévère et d'évolution rapide de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente.

Intérêt de santé publique :

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants¹. Débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le fardeau en termes de santé publique représenté par la SEP est considéré comme modéré y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de TYSABRI.

Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des données disponibles et notamment des données de suivi des patients traités par TYSABRI dans le cadre d'études observationnelles, l'impact de TYSABRI sur le taux annualisé des poussées et sur la stabilisation du handicap (score EDSS) est du même ordre de grandeur que celui constaté préalablement dans les essais cliniques, sur une population de patients plus sévères. Toutefois, les données en pratique médicale réelle, notamment en France (Etude TYSEDMUS), sont à considérer avec précaution compte tenu du suivi médian de la cohorte (19,5 mois), des informations limitées analysées et disponibles à chaque temps de suivi et des nombreuses données manquantes.

¹ Guide affection longue durée - HAS - septembre 2006

Les données sur la qualité de vie issues des essais cliniques indiquent une amélioration de la qualité de vie, plus marquée pour la composante physique de l'échelle SF-36 et mériteraient d'être confirmées en pratique médicale courante dans la population traitée.

Par ailleurs, les données sur la tolérance confirment le sur-risque d'infections sévères liées au traitement par TYSABRI, en particulier le risque de LEMP majoré au-delà de deux ans d'exposition. D'autre part, il existe des incertitudes sur un risque cardiovasculaire (morts subites rapportées) et les incertitudes sur le risque carcinologique à long terme demeurent.

La spécialité TYSABRI reste en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Néanmoins, l'impact à long terme de TYSABRI 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 reste insuffisamment documenté et il est nécessaire de disposer des résultats d'étude de suivi à plus long terme, notamment des études conduites en France à la demande de la Commission.

En conséquence, la spécialité TYSABRI présente un intérêt de santé publique rendu .Cet intérêt est faible.

Compte tenu du peu d'alternatives disponibles, le Service Médical Rendu par cette spécialité reste important dans les formes agressives de SEP-RR.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Son évolution générale et son pronostic sont variables et considérés comme peu prévisibles.

Le début de la maladie se fait dans 85% des cas environ sous la forme d'une poussée suivie d'une rémission (formes à début rémittent) et sur un mode progressif dans les 15% restants (formes progressives d'emblée). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50% des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries. La forme progressive d'emblée est marquée dès le début clinique par une évolution progressive, avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente. La forme dite "agressive" désigne la sclérose en plaques qui conduit à une accumulation rapide du handicap ; elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents.

Trois immunosuppresseurs sont actuellement indiqués dans ces formes, sans que l'on puisse encore mesurer leur retentissement réel sur l'histoire naturelle de la maladie : la mitoxantrone et le natalizumab et le fingolimod.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou secondairement progressive. L'agressivité est définie par deux poussées avec séquelles, au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. 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. La mitoxantrone

est administrée par perfusions sans dépasser une dose totale cumulée de 120 mg (6 doses) chez un même patient.

Le natalizumab et le fingolimod sont indiqués en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les patients ayant :

- une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Un patient "non-répondeur" est défini soit comme un patient ayant eu au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'il était traité par interféron β et ayant au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium, soit 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 avoir des poussées sévères.

ou

- une forme 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.

Des réactions d'hypersensibilité survenant généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui la suit ont été associées à l'utilisation de TYSABRI ; ces réactions peuvent être des réactions systémiques graves.

Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment la survenue d'une LEMP (IRM annuelle) dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. La plupart des cas de LEMP ont été associés à une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire (IRIS). Trois facteurs de risque de LEMP ont été identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur, une sérologie virus JC positive. Un test de détection des anticorps contre le virus JC, développé par Biogen Idec et Elan peut être proposé avant et/ou pendant le traitement. La prolongation du traitement au-delà de deux ans ne devra être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risques du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque du produit.

TYSABRI est actuellement utilisé dans la plupart des cas en traitement de deuxième ligne. La majorité des centres ne le prescrivent alors qu'après échec de deux immunomodulateurs ou d'un immunomodulateur et un autre immunosuppresseur. La plupart des neurologues ne considèrent le patient en échec thérapeutique qu'après la survenue de deux poussées sous traitement.

La survenue de bradyarythmie (incluant les troubles de la conduction) lors d'une première administration de GILENYA impose une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières heures qui suivent cette administration.¹ 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 durée limitée d'exposition et l'existence de cas rapportés de cancers cutanés et autres néoplasies malignes ne permet pas d'écarter un risque cancérigène lié à la prise du produit. Compte tenu de son potentiel tératogène, une grossesse devra être évitée pendant le traitement.

Le choix du traitement dans les formes très actives de SEP-RR sera réalisé au cas par cas en fonction notamment du ou des traitements de fond antérieurs, de l'existence de comorbidités et de la sérologie virus JC du patient.

4.4. Population cible

Les données GERS Hôpital rapportent 50 820 unités vendues entre janvier 2011 et décembre 2011. Le nombre de patients traités peut être estimé à environ 4 200 patients.

1. L'EMA a débuté une réévaluation du rapport bénéfice/risque de GILENYA après la notification d'événements cardio-vasculaires graves et de décès inexplicables chez des patients traités par ce produit. Afssaps - Informations de sécurité sanitaire du 20 janvier 2012.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE

Tysabri Procedural steps taken and scientific information after the authorization

MAJOR CHANGES¹

No	Scope	Opinion issued on	Commission Decision Issued/ amended on	Product Information affected ²	French Wording (SPC)
R/0040	Renewal of the Marketing Authorisation	14/04/2011	17/06/2011	SPC, Annex II, Labelling, PL	The benefit-risk balance remains positive for the MS population with less than 24 months exposure to Tysabri, even in the presence of prior immunosuppressive treatment and seroprevalence of JCV. In MS patients with longer than 24 months of exposure to Tysabri, the benefit-risk-balance is favourable, albeit with a thinner margin of a positive effect over the recognised increased risk for developing PML The currently available information from post-marketing experience does not provide complete evidence of how the risk factors could combine and interfere on the benefit-risk balance in long-term exposed patients. Therefore, the CHMP is of the opinion that one additional five-year renewal on the basis of pharmacovigilance grounds is required.
II/0041	Update of section 4.4 of the SmPC to describe the 3 risk factors for PML that have been identified and to provide information on the level of risk of developing PML in Tysabri-treated patients depending on those 3 factors. This section is also updated to provide information on the clinical utility of testing the anti-JCV antibody to stratify the risk of developing PML prior or during the treatment with Tysabri. Section 4.2 is also	14/04/2011	16/06/2011	SPC, Annex II, PL	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ...TYSABRI contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium par flacon de médicament. Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, le médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium 4.1 Indications thérapeutiques 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 : <ul style="list-style-type: none"> • Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'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

ANNEXE

	<p>amended to inform that after 2 years of treatment, patients should be re-informed about the risk factors for PML. The PL is amended accordingly.</p> <p>C.I.4 - Variations related to significant modifications of the Summary of Product Characteristics due in particular to new quality, pre-clinical, clinical or pharmacovigilance data</p>				<p>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"> 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. <p><u>Posologie</u> <i>Adulte</i> 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 JC (voir rubrique 4.4.).</p> <p><u>Réadministration</u> L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie ; pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4</p> <p>...</p> <p><i>Population pédiatrique</i> TYSABRI est contre indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Mode d'administration</u> <u>Voie intraveineuse</u></p> <p>4.3 Contre-indications</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</p>
--	---	--	--	--	---

ANNEXE

				<p>traitement par TYSABRI. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.</p> <p>Chacun des facteurs de risque indépendants suivants est associé à un risque accru de LEMP.</p> <ul style="list-style-type: none">• La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Il existe peu de données concernant les patients qui ont reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 4 ans. C'est pourquoi, le risque de survenue d'une LEMP chez ces patients ne peut être évalué actuellement.• Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI.• La présence d'anticorps contre le virus JC. <p>Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI. Les patients positifs pour les anticorps contre le virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par comparaison aux patients négatifs pour les anticorps contre le virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire les patients ayant reçu un traitement par TYSABRI pendant plus de 2 ans et ayant reçu antérieurement un traitement immunosuppresseur et qui sont positifs pour les anticorps contre le virus JC) présentent le plus haut risque de survenue de LEMP (soit 9 sur 1000 patients traités). Les patients devront être informés de ce risque accru de survenue de LEMP avant de poursuivre le traitement au-delà de 2 ans.</p> <p>Une analyse des anticorps contre le virus JC pourra confirmer la stratification du risque avant ou pendant le traitement par TYSABRI.</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. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la période de traitement. Après 2 ans de traitement, il faudra rappeler au patient le risque de LEMP associé au traitement par TYSABRI.</p> <p>....</p> <p><u>Teneur en sodium du TYSABRI</u></p> <p>TYSABRI contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium par flacon de médicament. Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. A prendre en considération par les patients qui suivent un régime à teneur en sodium</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>TYSABRI est contre indiqué en association avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère (voir rubrique 4.3).</p> <p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p>
--	--	--	--	---

ANNEXE

				<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. En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé.</p> <p>Résumé du profil de sécurité d'emploi Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1 135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %)¹.</p> <p>Durant les essais cliniques contre placebo menés avec des patients atteints de sclérose en plaques traités par la dose recommandée de natalizumab, les réactions indésirables identifiées ayant été rapportées avec la plus forte incidence et associées aux perfusions sont : étourdissements, nausées, urticaire et frissons associés aux perfusions.</p> <p>Liste des réactions indésirables Les réactions indésirables liées au médicament, rapportées sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentées ci-dessous. 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 (≥ 1/100, à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Infections et infestations</u> Fréquent Infection urinaire Infection nasopharyngée</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Fréquent Urticaire Peu fréquent Hypersensibilité</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Fréquent Céphalées Sensations vertigineuses Peu fréquent Leucoencéphalopathie multifocale progressive</p>
--	--	--	--	--

ANNEXE

				 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).
II/0038	Update of section 4.5 of the SmPC to add information on the effect of Tysabri therapy on vaccination response. C.I.4 - Variations related to significant modifications of the Summary of Product Characteristics due in particular to new quality, pre-clinical, clinical or pharmacovigilance data	17/03/2011	20/04/2011	SPC	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Immunisations Dans une étude ouverte randomisée incluant 60 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, une réponse immunitaire humorale à un antigène mémoire (anatoxine tétanique) non significativement différente et une réponse immunitaire humorale au néoantigène (hémocyanine de patelle) légèrement diminuée et plus lente ont été observées chez les patients traités par TYSABRI pendant 6 mois, en comparaison à un groupe témoin non traité. Les vaccins vivants n'ont pas été étudiés.
II/0037	Update of section 4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation of the Summary of Product Characteristics (SmPC) to include in the breastfeeding section that Tysabri is excreted in human milk. Section 5.3 Preclinical Safety Data of the SmPC has been revised accordingly. In addition, the Annex II has been revised to reflect the latest approved version of the RMP and to introduce	20/01/2011	21/02/2011	SPC, Annex II	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer En cas de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt de TYSABRI devra être envisagé. Grossesse 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. Allaitement TYSABRI passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. Il convient d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Tysabri. Fertilité Des diminutions de la fertilité chez des cobayes femelles ont été observées dans une étude à

ANNEXE

	<p>minor editorial changes.</p> <p>C.I.4 - Variations related to significant modifications of the Summary of Product Characteristics due in particular to new quality, pre-clinical, clinical or pharmacovigilance data</p>				<p>des doses supérieures à la dose utilisée chez l'homme ; le natalizumab n'a pas modifié la fertilité chez le mâle. Il est peu probable que le natalizumab modifie la fécondité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.</p> <p>5.3 ... Chez le singe <i>cynomolgus</i> traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux.</p>
II/0031	<p>Update of section 4.4 of the Summary of Product Characteristics (SmPC) to update safety information regarding the risk of PML in patients who have been treated with immunosuppressant therapy prior to receiving Tysabri. Section 2 of the Package Leaflet is revised accordingly. Additionally, the Product Information is updated in accordance with the latest QRD template.</p> <p>C.I.4 - Variations related to significant modifications of the Summary of Product Characteristics due in particular to new quality, pre-clinical, clinical or pharmacovigilance data</p>	21/10/2010	29/11/2010	SPC, Annex II, PL	<p>2.1 Description générale Solution à diluer pour perfusion : Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab. Le natalizumab est un anticorps anti-α4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.</p> <p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> ...<i>Population pédiatrique</i> TYSABRI est contre indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</u> L'utilisation de TYSABRI a été associée à un risque accru de LEMP, qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement, notamment après 2 ans. L'expérience dont on dispose avec un traitement par TYSABRI pendant plus de 3 ans est à ce jour trop limitée pour qu'il soit possible d'estimer le risque de LEMP chez ces patients. Le risque de LEMP est également accru chez les patients qui ont été traités par un immunosuppresseur avant de recevoir TYSABRI Cette augmentation du risque semble indépendante de la durée du traitement par TYSABRI. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par TYSABRI.</p> <p>+ Mise en conformité avec le QRD template (version 7.3.1 de Mars 2010).</p> <p>+ Mise à jour des formulaires destinés à l'information des patients traités par Tysabri.</p>
A20/0029	Article 20 Review	20/01/2010	10/05/2010	SPC, Annex II, PL	
II/0026	Update of the section 4.8 of the Summary of Product Characteristics	18/12/2008	23/01/2009	SPC, PL	<p><u>4.8 Effets indésirables</u> ...<u>Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association</u></p>

ANNEXE

	and section 4 of the Package Leaflet to include updated information relating to symptoms that associated with hypersensitivity reactions reported as part of post-marketing surveillance. Update of Summary of Product Characteristics and Package Leaflet				avec un ou plusieurs des symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angioœdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.
II/0024	Change in the Active Substance manufacturing process. Consequential change in the Drug Product specifications. Change(s) to the manufacturing process for the active substance	20/11/2008	19/12/2008	Annex II	
II/0025	Update of Summary of Product Characteristics and Package Leaflet to include post-marketing PML cases.	25/09/2008	30/10/2008	SPC, PL	<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</u> L'utilisation de TYSABRI a été associée à un risque accru de LEMP. Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible préalablement à l'instauration du traitement par TYSABRI. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu. 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</p>

ANNEXE

				<p>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><u>Conduite éducative</u> Tous les médecins ayant l'intention de prescrire TYSABRI doivent avoir pris connaissance du Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par TYSABRI et leur remettre une carte d'alerte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par TYSABRI. Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir rubrique Hypersensibilité).</p> <p><u>4.8 Effets indésirables</u> ... Des cas de LEMP ont été rapportés au cours des études cliniques. Cette leucoencéphalopathie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Deux cas, dont un mortel, sont survenus au cours des études pivots chez les patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Par ailleurs, au cours d'un autre essai, une LEMP ayant entraîné le décès est survenue chez un patient atteint de la maladie de Crohn, qui avait reçu antérieurement de manière prolongée des traitements immunosuppresseurs et qui présentait une lymphopénie associée.</p> <p>Des cas de LEMP chez des patients ayant reçu TYSABRI en monothérapie ont été rapportés après commercialisation.</p> <p><u>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</u> Les paramètres pharmacocinétiques du natalizumab n'ont pas été étudiés chez l'enfant et chez l'insuffisant rénal ou hépatique.</p> <p>L'effet des échanges plasmatiques sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques du natalizumab a été évalué lors d'une étude chez 12 patients atteints de SEP. L'élimination du médicament après 3 échanges plasmatiques (sur une période de 5 à 8 jours) est estimée à environ 70-80 %. Ceci est à comparer au taux d'environ 40 % mesuré lors d'études antérieures dans lesquelles les dosages avaient été effectués après arrêt du traitement, sur une période d'observation identique. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus.</p>
--	--	--	--	---

ANNEXE

II/0021	Update of Summary of Product Characteristics and Package Leaflet.	24/04/2008	20/06/2008	SPC, PL	<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> <u>Troubles hépatiques</u> Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement par TYSABRI. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous TYSABRI. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par TYSABRI devra être arrêté.</p> <p><u>4.8 Effets indésirables</u> <u>Troubles hépatiques</u> 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>
II/0017	Update of sections 4.4 and 4.8 of the Summary of Product Characteristics (SPC) and section 3 the Package Leaflet to include information on hypersensitivity reactions and herpes infections.	19/03/2008	25/04/2008	SPC, Annex II, Labelling, PL	<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p><u>Réadministration</u> L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie ; pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4</p> <p><u>Conduite éducative</u> Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par TYSABRI et leur remettre une carte d'alerte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par TYSABRI. Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir rubrique Hypersensibilité).</p> <p><u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de TYSABRI, elles peuvent être des réactions systémiques graves (voir rubrique 4.8). Ces réactions surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau TYSABRI après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque perfusion.</p>

ANNEXE

				<p>Les patients devront être surveillés pendant la perfusion et pendant 1 heure après la fin de celle-ci (voir rubrique 4.8). Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.</p> <p>Le traitement par TYSABRI devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.</p> <p>Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par TYSABRI.</p> <p><u>Immunogénicité</u></p> <p>Une aggravation de la maladie ou la survenue d'évènements liés à la perfusion peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'un ou l'autre de ces cas, il conviendra de détecter la présence d'anticorps et en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté, car la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution substantielle de l'efficacité de TYSABRI et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. (Voir rubrique 4.8).</p> <p>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><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Infections, y compris LEMP et infections opportunistes</u></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. 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 des études cliniques. Cette leucoencéphalopathie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Deux cas, dont un mortel, sont survenus au cours des études pivots chez les patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Par ailleurs, au</p>
--	--	--	--	---

ANNEXE

					<p>cours d'un autre essai, une LEMP ayant entraîné le décès est survenue chez un patient atteint de la maladie de Crohn, qui avait reçu antérieurement de manière prolongée des traitements immunosuppresseurs et qui présentait une lymphopénie associée.</p> <p>Bien que ces cas de LEMP soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur concomitant, il est possible que le risque de LEMP soit associé au natalizumab seul.</p>
II/0002	<p>This variation relates to the introduction of administrative changes to the SPC, Labelling and Package Leaflet and the implementation of QRD template version 7.1. In addition, the marketing authorisation holder (MAH) proposed amendments to the presentation of AFFIRM trial data in section 5.1 of the SPC.</p>	18/10/2006	28/11/2006	SPC, Labelling, PL	<p><u>Ajout</u> du mot "médiane" dans le tableau de l'étude AFFIRM paragraphe 5.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age en années, médiane (intervalle) - Nombre d'années de SEP, médiane (intervalle) - Nombre d'années depuis le diagnostic, médiane (intervalle) - Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois médiane (intervalle) - Score EDSS initial médiane (intervalle) <p><u>Suppression</u> de la ligne "Délai de progression – Placebo 1.65 année – Natalizumab 1.96 année" dans le tableau de l'étude AFFIRM paragraphe 5.1</p> <p><u>Changement</u> dans les instructions d'utilisation : la 2ème instruction est divisée en 2 instructions pour plus de clarté.</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation</p> <p>Instructions d'utilisation :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avant de diluer et d'administrer TYSABRI, inspectez le flacon pour vérifier l'absence de particules. Le flacon ne doit pas être utilisé s'il contient des particules et/ou si le liquide n'est pas incolore, limpide à légèrement opalescent. 2. Respectez les conditions d'asepsie pour préparer la solution de TYSABRI pour perfusion intraveineuse (IV). Retirez la capsule du flacon. Introduisez l'aiguille de la seringue dans le flacon en perçant le centre du bouchon de caoutchouc et aspirez 15 ml de solution à diluer pour perfusion. 3. Ajoutez les 15 ml de solution à diluer pour perfusion à 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Remuez doucement la solution pour bien mélanger. Ne pas agiter. <p>.....</p>

¹ Major changes e.g. Type II variations, Annex II applications, Renewals and Annual Reassessments

² SPC (Summary of Product Characteristics), Labelling, PL (Package Leaflet)