

Le TYSABRI®

Le TYSABRI® a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 27 juin 2006. Il a été commercialisé en France le 12 avril 2007

Sa prescription est indiquée dans le traitement de fond des **formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente** (SEP RR) chez les **patients adultes** uniquement.

Le Tysabri® est uniquement indiqué chez les patients suivants :

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

ou

- **en première intention chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide** définie par **deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année**, associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure.

Il doit être prescrit **en monothérapie**. Il est réservé à l'usage hospitalier et doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM;

Il est **contre-indiqué chez les enfants et les adolescents**.

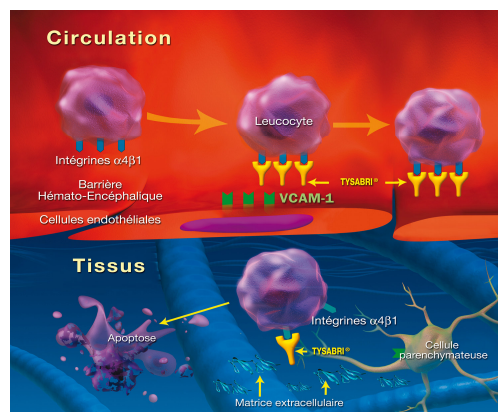
Le bénéfice/risque du traitement n'a pas été établi au-delà de 2 ans, la prolongation du traitement doit être envisagée au cas par cas.

Des effets indésirables préoccupants liés à l'utilisation du Tysabri® ont été observés dans les essais cliniques, notamment des cas d'infections opportunistes dont trois cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), ainsi que des réactions allergiques.

Qu'est-ce que le Tysabri® ?

Le Tysabri® est un anticorps monoclonal humanisé. Un anticorps humanisé est un anticorps qui a été modifié pour ajouter la partie spécifique de l'antigène au squelette d'une immunoglobuline humaine. Ces anticorps peuvent être ainsi produits en grande quantité sans être rejetés par le corps humain lors du traitement des patients.

Le Tysabri® est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il va se placer le long de la barrière hémato-encéphalique sur les molécules d'adhésion pour empêcher la fixation du lymphocyte et ainsi bloquer la migration des cellules immunocompétentes susceptibles de déclencher une attaque immunologique vers le système nerveux central. Il diminue ainsi l'activité



inflammatoire cérébrale chez les patients et contribue à diminuer la formation ou l'extension des lésions de SEP. Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la SEP.

Quelles sont les données d'efficacité du Tysabri® ?

Deux études ont évalué l'efficacité du Tysabri® dans la SEP RR, dont **une en monothérapie** :

1. **L'étude « AFFIRM »** comparative, randomisée versus placebo, menée sur 2 ans chez l'adulte uniquement a inclus : 942 patients d'âge médian 36 ans dont 627 patients traités par Tysabri® et 315 par placebo et dont la maladie évoluait en moyenne depuis 5 ans. 70 % des patients étaient des femmes, environ 60 % d'entre eux avaient eu une poussée dans l'année précédente et 40% deux poussées ou plus.

A l'issue des 2 ans, il a été observé une :

- diminution de 42 % du risque de progression du handicap (EDSS);
- réduction de 68 % du taux annualisé des poussées;
- réduction de 83 % du nombre des lésions T2 hyper-intenses, nouvelles ou en cours de réactivation;
- réduction de 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

2. **L'étude « SENTINEL »** comparative, randomisée versus placebo + interféron bêta 1a IM menée sur 2 ans chez l'adulte : 1171 patients d'âge médian 39 ans inclus dont 589 sous Tysabri® + interféron bêta et 582 sous placebo + interféron bêta. 73 % étaient des femmes, 64 % avaient eu une poussée dans l'année précédente et 39 % au moins 2 poussées.

A l'issue des 2 ans, les résultats ont montré une :

- diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS);
- réduction de 55 % du taux annualisé des poussées;
- diminution de 83 % du nombre des lésions T2 hyper-intenses;
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

Quels sont les risques liés à l'administration du Tysabri® ?

L'analyse des données de sécurité au cours des études cliniques a mis en évidence :

1. **Principalement un risque d'infections opportunistes**

La Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LEMP). La LEMP est une encéphalopathie d'évolution subaiguë et évolutive touchant le système nerveux central (SNC) souvent fatale dans les 6 mois suivant le diagnostic. Elle affecte la substance blanche sous-corticale lésée par une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC. On ne connaît pas les facteurs déclenchant la réplication du virus JC, mais celle-ci pourrait être due à la conjonction de différents facteurs.

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent dans la substance blanche sous-corticale, puis s'étendent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM.

Les premiers symptômes sont presque toujours des troubles visuels, moteurs et cognitifs, souvent accompagnés d'une cécité, d'une faiblesse marquée comme une hémiparésie et des troubles du comportement. Les autres manifestations incluent des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions. Ces symptômes ainsi que leur évolution peuvent contribuer à différencier l'apparition d'une LEMP des symptômes typiques d'une poussée de SEP mais ils ne sont pas toujours distinctifs.

En conséquence, les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.

Bien que ces cas soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, il est possible que le risque de LEMP soit associé au Tysabri® seul.

En cas de suspicion de LEMP ou de toute infection opportuniste, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic n'a pas été exclu.

2. La survenue de réactions allergiques

Des réactions allergiques (4%) ont été observées le plus souvent dès la 2^{ème} perfusion, pendant ou dans l'heure suivant la perfusion : éruption et démangeaisons (urticaire), oedème du visage, des lèvres ou de la langue, difficultés respiratoires.

3. L'apparition d'anticorps anti-Tysabri®

Persistants (confirmés par 2 dosages positifs à 6 semaines d'intervalle) chez environ 6% des patients, peut expliquer l'augmentation des réactions allergiques graves et des réactions liées à la perfusion (frissons, nausées, bouffées vasomotrices, sensations vertigineuses) ou la diminution de l'efficacité du Tysabri®.

4. Le risque de cancers

En particulier le risque de survenue de lymphomes, est à prendre en compte.

Quelles sont les conditions préalables à l'instauration du traitement ?

Avant l'instauration du traitement, le prescripteur doit informer son patient des risques liés à l'utilisation du médicament; évaluer le bénéfice du traitement au regard des risques; vérifier l'absence d'immunodépression de son patient en prescrivant un bilan biologique systématique et l'absence de tuberculose latente ou évolutive par une IDR à la tuberculine et une radiographie du thorax.

Les patients préalablement sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement au Tysabri®, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.

En cas d'utilisation antérieure d'un autre traitement immunosuppresseur, le Tysabri® ne pourra être instauré qu'après une fenêtre thérapeutique de 6 mois et après s'être assuré que le bilan biologique est normalisé.

Comment instaurer, administrer et surveiller le traitement ?

Le traitement par Tysabri® doit être instauré et surveillé par des neurologues, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques inflammatoires, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM et possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité.

Il est obligatoire de réaliser une IRM préalablement à l'instauration du traitement (sauf si l'IRM a été réalisée dans les 3 mois précédents) afin de pouvoir comparer les clichés en cas de suspicion de LEMP. Le prescripteur devra prendre la décision d'instaurer le traitement par Tysabri après évaluation de façon individuelle du bénéfice/risque du traitement.

En raison du **risque d'infections opportunistes**, il est rappelé qu'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur associé au Tysabri® ou antérieurement administré, peut représenter un facteur de risque de survenue d'infection opportuniste.

Le Tysabri est **contre-indiqué en association** avec interféron bêta et acétate de glatiramère ; chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients immunodéprimés; chez les patients ayant un cancer en évolution.

En revanche, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte durée n'entraîne pas d'augmentation du taux d'infections et peut donc être associé au Tysabri®.

Le Tysabri® est un **médicament réservé à l'usage hospitalier** exclusivement. Il doit être administré :

- à la dose de 300 mg une fois toutes les 4 semaines;
- en perfusion intraveineuse lente sur 1h;
- dans un établissement possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions allergiques immédiates.

La surveillance est indispensable pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 1h après, en raison des risques de survenue d'allergie.

La surveillance au long cours doit permettre de revoir et d'examiner son patient régulièrement tous les mois avant chaque perfusion afin d'évaluer l'efficacité du traitement, de dépister les éventuels effets indésirables, les signes d'infections et tout signe d'aggravation de la SEP pouvant faire évoquer une LEMP.

Quand faut-il arrêter le traitement ?

Le traitement doit être arrêté impérativement et définitivement en cas d'infections opportunistes, notamment de LEMP; de réactions allergiques; d'anticorps anti-natalizumab persistants; de cancers en évolution.

Il est recommandé de suspendre le traitement en cas de grossesse ou d'allaitement; d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou d'aggravation de symptômes neurologiques suggestifs de LEMP ; de toutes infections tant que le diagnostic d'infection opportuniste n'est pas exclu; de suspicion de lymphome.

En l'**absence de bénéfice thérapeutique** après 6 mois d'utilisation, la poursuite du traitement doit être réévaluée par le neurologue.

L'efficacité et la tolérance de Tysabri® n'a pas été évalué au-delà de 2 ans. La prolongation du traitement après ce délai doit donc être envisagée au cas par cas après une réévaluation du rapport bénéfique/risque potentiel.

Quelles sont les recommandations et conseils aux patients ?

Avant instauration, le patient doit être bien informé des bénéfices et risques du traitement par son médecin. Il doit conserver sur lui la carte d'alerte patient remise par son médecin pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Cette carte contient des informations sur la sécurité d'emploi du médicament, le nom et les coordonnées du médecin à contacter en cas de besoin. Elle devra être montrée à tout professionnel de santé.

Il est recommandé au patient d'informer sa famille et le personnel soignant (y compris au domicile) de la mise en oeuvre du traitement par Tysabri®. En effet, certains symptômes pouvant faire suspecter une LEMP peuvent être mieux identifiés par l'entourage que par le patient lui-même. Il devra consulter rapidement un médecin, en cas de réactions allergiques, de signes d'infections, d'aggravation de la maladie ou d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques; de début ou souhait de grossesse ou d'allaitement.

Plan de gestion des risques de Tysabri

En raison, des risques d'infection opportunistes pouvant survenir lors du traitement par Tysabri, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance et une cohorte de suivi des patients traités par Tysabri® en France à partir des données des bases utilisant le logiciel EDMUS. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à moyen et long terme ainsi que les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription.