

Mise au point

Utilisation de la spécialité
TYSABRI® 300 mg (natalizumab)
dans le traitement de la sclérose
en plaques

Juillet 2008

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



La spécialité TYSABRI® a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 27 juin 2006.

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

Les messages-clés

► Le natalizumab est **uniquement indiqué chez les patients suivants** :

• **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

• **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 natalizumab ont été observés dans les essais cliniques et après commercialisation, notamment des cas d'infections opportunistes dont trois cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), des cas d'infections herpétiques sévères, ainsi que des réactions allergiques graves.

► La prise en compte de l'ensemble de ces données conduit l'Afssaps à émettre des recommandations afin de minimiser le risque de survenue d'effets indésirables graves, en rappelant les conditions d'utilisation et de surveillance du natalizumab.

► **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.

• informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement de façon prolongée, particulièrement lors des premiers mois de traitement, en raison du risque de survenue de réactions d'hypersensibilité plus important après réintroduction du natalizumab chez les patients après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus).

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

► 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.

Qu'est-ce que le natalizumab ?

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-4-intégrine humanisé. Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la SEP.

Quelles sont les données d'efficacité du natalizumab ?

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

- 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 natalizumab 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.

À 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 hyperintenses, nouvelles ou en cours de réactivation;
 - réduction de 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.
- 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 natalizumab + 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.

À 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 hyperintenses;
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

Quels sont les risques liés à l'administration du natalizumab ?

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

1. Principalement un risque d'infections opportunistes

Ont été observés dans les essais cliniques :

- 3 cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), dus à la réactivation du virus JC,

- 2 cas, dont un fatal chez des patients atteints de SEP traités par interféron bêta et natalizumab pendant plus de 2 ans,
- 1 cas fatal observé chez un patient atteint de maladie de Crohn et lymphopénique, traité antérieurement et de façon prolongée par des immunosuppresseurs.

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 natalizumab seul.

Qu'est-ce que la LEMP ?

La Leucoencéphalite Multifocale Progressive 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 : insuffisance du système immunitaire cellulaire secondaire à une infection à VIH, une immunosuppression systémique, l'utilisation d'agents anticancéreux ou dans certains cas de cancers. 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 rétrochiasmatique, 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.

- D'autres infections opportunistes ont été identifiées :
 - chez les patients atteints de SEP : en particulier un cas **d'infection à CMV** avec cytolyse hépatique après 2 mois de traitement par natalizumab en association à l'interféron bêta, un cas de **diarrhée à *Cryptosporidium*** après 19 mois de traitement; 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 d'infection herpétique ont été rapportés, dont **un cas fatal d'encéphalite herpétique** après une dose unique de natalizumab (chez un patient traité pendant 3 ans par de fortes doses de mitoxantrone, arrêtée 3 mois avant l'instauration du natalizumab et ayant reçu plusieurs cures de corticoïdes dont la dernière instaurée environ 10 jours avant la prise de natalizumab).

- chez les patients atteints de Crohn notamment : un cas **d'aspergillose broncho-pulmonaire fatale** lors d'une hospitalisation de longue durée chez un patient ayant reçu 7 doses de natalizumab associé à des fortes doses de corticoïdes et des AINS, un cas d'infection **colite à CMV** survenue 3 mois après la 2^{ème} dose de natalizumab en association à la mesalazine et l'azathioprine, un cas de **pneumonie à *Pneumocystis Carinii*** après 3 ans de traitement par natalizumab en monothérapie, un cas de **pneumonie varicelleuse** après 5 mois de traitement et contact avec un enfant infecté par la varicelle, un cas de **pneumonie à *Mycobacterium Avium*** après 5 mois de traitement par natalizumab associé à une corticothérapie à forte dose pendant 4 mois.

- Enfin dans ce contexte, le risque de réactivation de tuberculose est à craindre.

2. La survenue de réactions allergiques

Des réactions allergiques (4%) ont été observées le plus souvent dès la 2^e perfusion, en cours de perfusion ou dans l'heure qui suit : éruption et démangeaisons (urticaire), œdème du visage, des lèvres ou de la langue, difficultés respiratoires. Des bronchospasmes, des chocs cardiovasculaires ont aussi été rapportés. Les réactions allergiques nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Ce risque doit être envisagé à chaque perfusion.

Les patients ayant reçu le natalizumab pendant une période initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement sont plus à risque de présenter des réactions allergiques dès reprise du traitement, **il conviendra de détecter la présence d'anticorps chez ces patients.**

3. L'apparition d'anticorps anti-natalizumab, 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);
- la diminution de l'efficacité du natalizumab.

4. Le risque de cancers, en particulier le risque de survenue de lymphomes, est à prendre en compte.

5. Le risque hépatique : quelques cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés depuis la commercialisation (essentiellement augmentations des transaminases). **Le rôle du natalizumab n'est pas clairement établi.**

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

- Le traitement par natalizumab 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 :*

1. Il est rappelé qu'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (par exemple azathioprine, cyclophosphamide, mitoxantrone) associé au natalizumab ou antérieurement administré, peut représenter un facteur de risque de survenue d'infection opportuniste.

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

2. Le natalizumab 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 (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide);
- chez les patients ayant un cancer en évolution à l'exception des cancers basocellulaires.

3. 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 natalizumab.

4. Avant instauration du natalizumab :

Le prescripteur doit vérifier l'absence d'immunodépression du patient, **il est recommandé d'effectuer :**

- **un interrogatoire minutieux du patient pour rechercher :**
 - les antécédents de vaccination par le BCG et l'état des tests tuberculiques antérieurs
 - un antécédent de tuberculose (< 6 mois) non ou mal traitée
 - un contact tuberculeux même ancien et non suivi de chimioprophylaxie Une vigilance particulière sera exercée vis-à-vis des patients ayant résidé de façon prolongée en zone d'endémie tuberculeuse (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique centrale et du Sud).
- **un bilan biologique :** NFS, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, numération des lymphocytes T CD4 et CD8, B, sérologie VIH.

Taux de lymphocytes T CD4 et conduite à tenir vis-à-vis du risque d'infections opportunistes :

- CD4 < 200 : risque majeur de survenue d'infections opportunistes, **l'initiation de Tysabri est contre-indiquée.**
- CD4 entre 200 et 300 : le risque d'infection est accru. Une évaluation du bénéfice-risque individuel est nécessaire en tenant compte des autres paramètres du bilan immunologique. Il est recommandé d'initier une antibio-prophylaxie de la pneumocystose par **sulfaméthoxazole 800 mg-triméthoprime 160 mg (1 comprimé par jour) tant que dure l'immunodépression** et une surveillance trimestrielle du bilan immunologique (lymphocytes totaux, TCD4, TCD8, lymphocytes B, dosage pondéral des Immunoglobulines,) est nécessaire. Il conviendra de tenir compte des contre-indications et précautions d'emploi propres au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

En cas de doute, ne pas hésiter à contacter le groupe national référent Tysabri via un guichet électronique (courrier électronique) à l'adresse suivante : groupe.tysabri@afssaps.sante.fr

- CD4 > 300 et patient non lymphopénique : si le reste des paramètres du bilan immunologique est normal, en l'absence d'antécédent infectieux marquant, et si un traitement antérieur par immunosuppresseur date de 6 mois ou plus, l'initiation du Tysabri est possible. Une antibioprofylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprime n'est pas nécessaire. Une surveillance trimestrielle du bilan immunitaire est recommandée.

- **une IDR à la tuberculine** et une radiographie du thorax pour rechercher une tuberculose latente ou en cours d'évolution : le résultat de l'IDR est considéré comme normal si < 10 mm (et < 5 mm chez les patients immunodéprimés).

Réaction à l'IDR à la tuberculine et conduite à tenir vis-à-vis du risque de réactivation tuberculeuse :

En cas de réaction à une IDR à la tuberculine > 10 mm chez l'immunocompétent (et > 5 mm chez un patient immunodéprimé), les patients sont à risque de réactivation tuberculeuse si le Tysabri est initié.

En cas de réaction supérieure à 10 mm à l'IDR (ou 5 mm chez immunodéprimé) :

- Si le patient présente une tuberculose active avérée, le Tysabri est contre-indiqué. Il est alors recommandé de prendre avis auprès d'un pneumologue ou infectiologue référent local afin d'initier un traitement antituberculeux curatif.
- Après élimination d'une tuberculose active (1), la conduite à tenir est celle vis-à-vis d'une **tuberculose latente** (ou tuberculose infection). Il est alors **recommandé avant toute initiation du Tysabri d'instaurer une chimioprophylaxie vis-à-vis d'une tuberculose infection soit :**

- rifampicine (Rifadine) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois,

ou

- rifampicine +isoniazide (Rifinah) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois.

Cette prévention doit être mise en route **au moins 3 semaines avant la première injection de Tysabri**, après avoir vérifié l'état immunitaire du patient.

La surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique par le pneumologue ou infectiologue référent local.

- Le patient doit être informé de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose active (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre...) pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière injection de Tysabri.

Au cours du traitement, en cas de suspicion de tuberculose active (maladie) survenant sous traitement par Tysabri, un bilan à la recherche du BK devra être réalisé.(1)

En cas de pathologie tuberculeuse avérée, il est conseillé de reprendre avis auprès du pneumologue ou infectiologue référent local car un traitement curatif devra remplacer le traitement prophylactique et le Tysabri devra être interrompu.

Bien que la pertinence des tests de détection de la production d'interféron gamma dans la situation de patients présentant une SEP RR active n'ait pas été spécifiquement étudiée, si un tel test est effectué avant initiation du Tysabri (tel le QUANTIFERON TB), et que le résultat est positif, compte tenu de sa grande spécificité vis-à-vis du bacille de Koch, il conviendra alors d'instaurer une chimioprophylaxie vis-à-vis d'une tuberculose infection comme décrit dans l'encadré ci-dessus.

(1) Bilan à effectuer pour rechercher une tuberculose active (pulmonaire et extra-pulmonaire) :

- Recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique.
- Les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques.

5. Pour mieux définir les conditions de prescription et le suivi des patients, un groupe National Référent sur le Tysabri composé d'experts neurologues, infectiologues, immunologistes, virologistes et neuro-radiologues a été constitué.

- Tout prescripteur pourra le consulter avant instauration ou lors du suivi de patients :
- dont l'état d'immunodépression peut poser un problème de prise en charge (patients VIH positifs, antécédents de tuberculose, survenue d'infections...);
 - en cas de suspicion de LEMP;
 - en cas de suspicion d'autres infections opportunistes.

Ce groupe peut être contacté via un guichet électronique (courrier électronique) à l'adresse suivante : groupe.tysabri@afssaps.sante.fr

Comment administrer et surveiller le traitement ?

Le natalizumab 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.*

Il est recommandé de surveiller la survenue possible :

- de réactions liées à la perfusion telles que frissons, sensations vertigineuses, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices;
- de réactions allergiques (difficultés respiratoires, œdème du visage, des lèvres et de la langue, urticaire, éruption, démangeaisons);

► *La surveillance au long cours doit permettre de :*

1. 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.

2. en cas de suspicion de LEMP :

- **suspendre le traitement tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu** (voir algorithmes de décision en annexe);
- pratiquer une IRM en cas de suspicion de LEMP (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement);
- réaliser une ponction lombaire (PL) en cas de suspicion de LEMP avec analyse du LCR par PCR pour rechercher le virus JC. La recherche d'autres virus responsables d'encéphalites tels Epstein Barr Virus, Cytomégalovirus, Varicelle-Zona Virus est également conseillée;

En cas de résultat négatif et persistance de signes cliniques évocateurs, une seconde IRM et une PL pourront être réalisées dans les 2 mois (voire 15 jours à 3 semaines plus tard dans certains cas).

- envisager une biopsie cérébrale après 2 PCR sur LCR négatives et persistance des signes cliniques.

3. doser les anticorps anti-natalizumab dont la positivité est à confirmer 6 semaines plus tard, en cas de réactions liées à la perfusion et d'inefficacité du traitement au-delà de 6 mois, ou de reprise du natalizumab après une période prolongée sans traitement. Si le dosage est pratiqué en raison d'une suspicion d'inefficacité du natalizumab, ce dernier pourra cependant être administré dans l'attente du second test de confirmation à 6 semaines.

Le dosage de ces anticorps est centralisé dans le service du Pr R. Liblau, INSERM-U563
Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan
CHU PURPAN - BP : 3028 Toulouse.

4. réaliser un bilan hépatique si besoin, en particulier en cas de survenue de signes évoquant une atteinte hépatique (ictère, douleurs abdominales...) ou chez les patients porteurs d'hépatopathie sous-jacente.

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 (résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard) ;
- de cancers en évolution à l'exception des cancers baso-cellulaires ;
- d'atteinte hépatique significative : activité sérique des transaminases supérieures à 5 fois la normale (Grade III de la classification OMS-Who Toxicity Criteria) associée ou non à une augmentation de la bilirubinémie et/ou à des signes cliniques évocateurs d'atteinte hépatique.

► **Il est recommandé de suspendre le traitement en cas**

- de grossesse débutant sous natalizumab, d'allaitement (le natalizumab est excrété dans le lait maternel) ;
- de toutes infections tant que le diagnostic d'infection opportuniste n'est pas exclu;
- d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ;
- d'aggravation de symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP ;
- 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.

À ce jour, il n'y a pas de données d'efficacité après réadministration du produit après suspension prolongée.

Quelles sont les recommandations et conseils aux patients ?

- Avant instauration, le patient doit être bien informé des bénéfices et risques du traitement par la brochure «Informations importantes sur votre traitement » remise par son médecin.
- Il doit conserver sur lui la carte spéciale 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 œuvre du traitement par natalizumab. En effet, certains symptômes pouvant faire suspecter une LEMP, en particulier neurologiques, peuvent être mieux identifiés par l'entourage que par le patient lui-même;
- de consulter rapidement un médecin en cas de survenue :
 - d'une réaction évocatrice d'une allergie;
 - de signes d'infections tels qu'une fièvre inexplicée, de survenue d'une diarrhée sévère, de vertiges prolongés, d'essoufflements, de céphalées, d'une raideur de la nuque, d'une perte de poids ou d'une fatigue importante;
 - de signes d'aggravation de la maladie ou d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques;
 - de signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (jaunisse, douleurs abdominales, vomissements...).
- d'informer son médecin dès le début d'une grossesse ou en cas de souhait de grossesse ou d'allaitement.

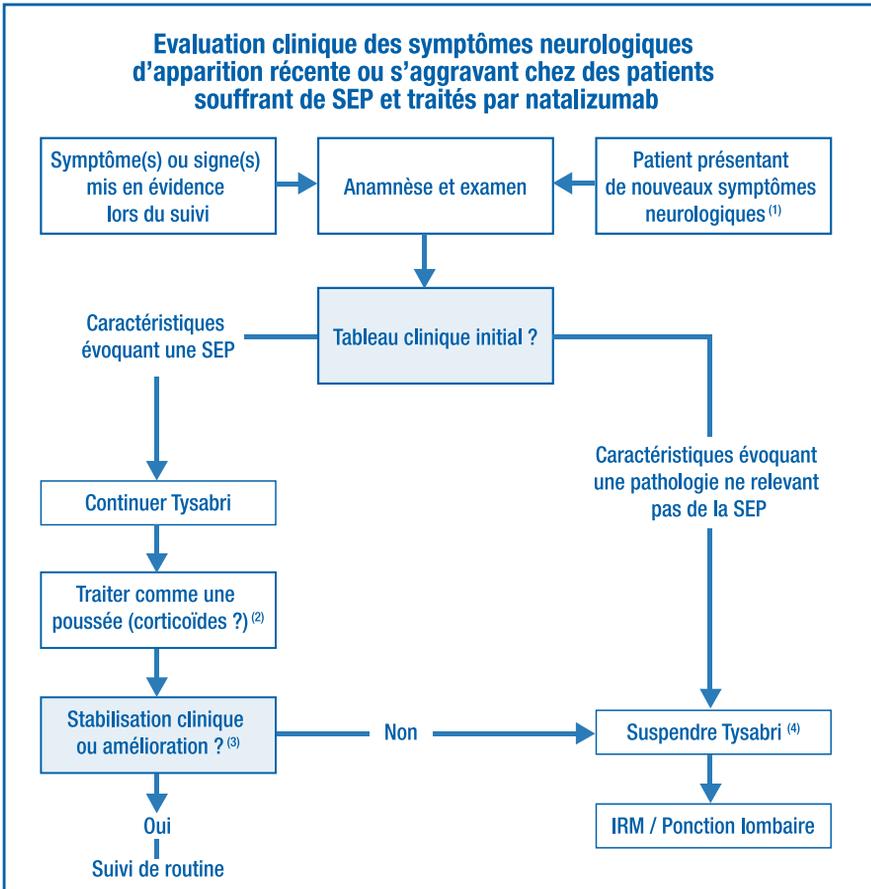
Plan de gestion des risques de Tysabri

• L'Afssaps a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance et une cohorte de suivi des patients traités par natalizumab en France à partir des données des bases utilisant le logiciel EDMUS : TYSEDMUS. Les objectifs de cette étude étant 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.

• Nous vous rappelons l'obligation de déclarer tous les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus à l'administration de Tysabri® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

Annexe 1

Arbres de décision : évaluations en cas de suspicion de LEMP

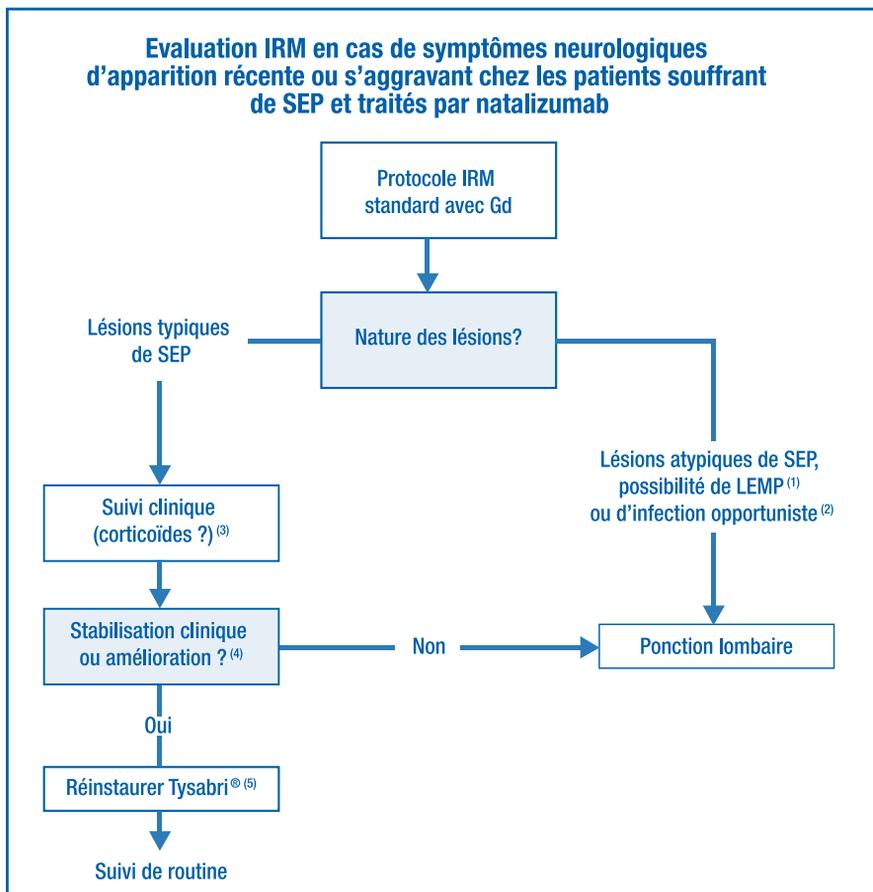


1 En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

2 Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

3 Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial* de cet épisode.

4 Si on suspecte une pathologie ne relevant pas de la SEP lors de la présentation clinique ou du suivi, **TOUTES les perfusions ultérieures** doivent être différées jusqu'à ce que la présence d'une LEMP ou d'autres infections opportunistes ait été définitivement exclue.



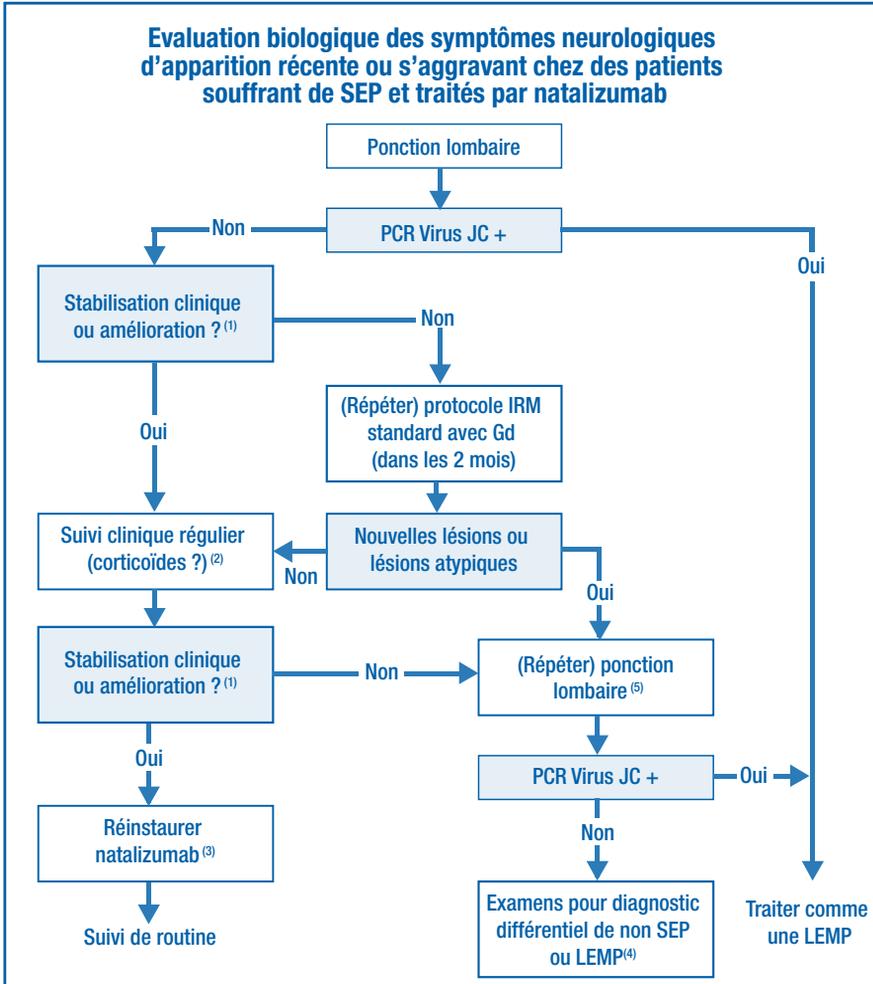
1 La comparaison avec une IRM initiale peut aider à interpréter les images IRM.

2 En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

3 Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

4 Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

5 La reprise du traitement par TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque la possibilité d'une LEMP ou d'autres infections opportunistes a été définitivement écartée d'après les données cliniques et/ou d'autres examens.



1 Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

2 Le suivi clinique régulier doit consister à effectuer au moins deux évaluations par semaine. Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

3 La reprise du traitement par TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque la possibilité d'une LEMP ou d'autres infections opportunistes a été définitivement écartée d'après les données cliniques et/ou d'autres examens.

4 En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

5 Dans les 2 mois soit entre 2 et 8 semaines : si 2° PCR négative et persistance des signes cliniques évocateurs, pratiquer une biopsie cérébrale; si histopathologie positive, traiter comme une LEMP

Liste des experts du groupe national référent Tysabri

L'Afssaps a réalisé la mise au point et son actualisation à partir des évaluations du groupe d'experts référents présidé par les Professeurs Michel Clanet et Daniel Vittecoq, et avec la collaboration du CRPV de Nice.

<p>Monsieur le Professeur Bruno BROCHET CHU-GH Pellegrin Tripode Service de Neurologie 1 Place Amelie Raba Léon 33076 BORDEAUX CEDEX</p>	<p>Monsieur le Professeur Michel CLANET Hôpital Purpan Service de Neurologie Place de Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9</p>
<p>Monsieur le Professeur Jacques COHEN Hôpital Robert Debré, CHU de REIMS Laboratoire d'immunologie Rue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX</p>	<p>Monsieur le Professeur Yves Sébastien CORDOLIANI Neuroradiologue C.M.C. PARLY II 21 RUE MOXOURIS 78150 LE CHESNAY</p>
<p>Monsieur le Dr Jacques GASNAULT Hôpital Bicêtre Service de Neurologie 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE</p>	<p>Madame le Docteur Cécile GOUJARD Hôpital Bicêtre Médecine Interne et Maladies Infectieuses 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN-BICETRE Cedex</p>
<p>Madame le Professeur Marie- Edith LAFON Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux Laboratoire de Virologie 1 Place Amelie Raba Léon 33076 BORDEAUX CEDEX</p>	<p>Monsieur le Professeur Roland LIBLAU Hôpital de Rangueil Laboratoire d'immunologie 1, avenue Jean-Poulhès 31403 TOULOUSE CEDEX 4</p>
<p>Madame le Docteur Marie-Christine MAZERON Hôpital Lariboisière Service de Bactériologie 2 rue Ambroise Paré 75475 PARIS CEDEX 10</p>	<p>Madame le Professeur Dominique SALMON Hôpital Cochin Service des Maladies infectieuses et tropicales 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS CEDEX 14</p>
<p>Monsieur le Docteur Jean-Luc SARRAZIN Hôpital Américain Service de Neuroradiologie 63 BLD VICTOR HUGO 92200 NEUILLY SUR SEINE</p>	<p>Monsieur le professeur Jean-Paul STAHL CHU de Grenoble Service des Maladies Infectieuses et Tropicales BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX</p>
<p>Monsieur le Docteur Bruno STANKOFF Hôpital Pitié-Salpêtrière Service de Neurologie Bâtiment Paul Castaigne 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75654 PARIS CEDEX 13</p>	<p>Monsieur le Dr Yacine TAOUFIK Hôpital Bicêtre Service d'Immunologie 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE</p>
<p>Monsieur le Professeur Daniel VITTECOQ Hôpital Paul Brousse Service d'Infectiologie 12 avenue Paul Vaillant-Couturier 94804 VILLEJUIF CEDEX</p>	

L'Afssaps a réalisé cette actualisation de la mise au point à partir des évaluations d'un groupe d'experts présidé par le Professeur Michel Clanet (Toulouse) et du Pr Vittecoq (Paris) et composé de :

B. Brochet (Bordeaux)
F. Cardona (Afssaps)
A. Castot (Afssaps)
J. Cohen (Reims)
YS. Cordoliani (Paris)
C. Deguines (Afssaps)
N. Deleau (Afssaps)
J. Gasnault (Afssaps)
C. Goujard (Paris)
M.Jousselin-Pautrot (Afssaps)
C. Kreft-Jaïs (Afssaps)
ME. Lafon (Bordeaux)
R. Liblau (Toulouse)
MC. Mazon (Paris)
F. Rocher (CRPV, Nice)
D. Salmon (Paris)
JL Sarrazin (Paris)
J.P. Stahl (Grenoble)
B. Stankoff (Paris)
Y. Taoufik (Paris)
M. Uzzan (Afssaps)
L. Zanetti (Afssaps)

La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par :

A. Castot (Afssaps), M.Jousselin-Pautrot (Afssaps) et M. Uzzan (Afssaps).

**Ce document a été validé par la commission d'AMM du 5 avril 2007
présidée par le Pr D.Vittecoq.**

Cette mise au point est disponible sur le site internet :
www.afssaps.sante.fr



143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.sante.fr