

**INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE : TYSABRI®
(NATALIZUMAB) ET LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE
(LEMP)**

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Biogen Idec France souhaite vous informer des nouvelles données de pharmacovigilance concernant TYSABRI®.

TYSABRI® (natalizumab) est indiqué dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente¹.

Résumé

- À la fin du mois de juillet 2008, deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés en Europe chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) recevant du natalizumab (TYSABRI®).
- Chez ces patients, TYSABRI® a été administré en monothérapie pendant environ 17 et 14 mois.
- La vigilance clinique des médecins prescripteurs quant à la possibilité d'une LEMP sous TYSABRI® a joué un rôle important dans l'identification de ces deux cas.
- Ces cas doivent rappeler aux professionnels de santé l'importance :
 - o d'une vigilance clinique continue tout au long du traitement ;
 - o d'un arrêt de TYSABRI® dès la suspicion de LEMP, suivi d'une évaluation appropriée comprenant un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire.

Informations complémentaires

La LEMP est une maladie du système nerveux central, d'évolution subaiguë, causée par une réactivation du virus JC, survenant essentiellement chez les patients immunodéprimés. Cette maladie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès.

¹ TYSABRI® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement :

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

ou

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

Au total, quatre cas de LEMP ont ainsi été rapportés chez des patients atteints de SEP et traités par TYSABRI®.

Deux cas, dont un d'évolution fatale, avaient été observés chez des patients recevant TYSABRI® en association avec un interféron-bêta au cours d'un essai clinique pré-AMM. L'association avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère est contre-indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les deux cas, rapportés à la fin du mois de juillet 2008, ont été observés après commercialisation ; TYSABRI® a été administré en monothérapie pendant environ 17 et 14 mois. Dans ces deux cas, le diagnostic a été confirmé sur la base d'une association de signes cliniques, de symptômes, d'une IRM et de la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les deux patients ont subi une plasmaphérese afin d'éliminer TYSABRI® de la circulation sanguine et sont tous deux étroitement suivis.

Ces cas soulignent l'importance de la vigilance clinique dans la prise en charge des patients traités par TYSABRI®.

En juin 2008, environ 31 800 patients atteints de SEP dans le monde étaient traités par TYSABRI®. En prenant en compte l'ensemble des patients traités par TYSABRI®, dans les études cliniques et après commercialisation, environ 13 900 patients ont reçu un traitement par TYSABRI® pendant au moins un an et approximativement 6 600 patients ont été sous traitement pendant 18 mois et plus. Le risque absolu de LEMP chez les patients traités par TYSABRI® ne peut pas être estimé avec précision.

Recommandations aux professionnels de santé

Si un patient développe une LEMP, TYSABRI® doit être arrêté définitivement.

- TYSABRI® doit être prescrit en respectant strictement le RCP et selon le « guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI® ».
- Des résultats récents d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) doivent être disponibles avant l'instauration du traitement par TYSABRI®. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP. En cas d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, le traitement doit être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu.
- Le clinicien devra déterminer si les symptômes indiquent un trouble neurologique, et si tel est le cas, il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, ou en cas de doute, le traitement par TYSABRI® doit être suspendu et un bilan complémentaire doit être entrepris, incluant notamment une IRM, une ponction lombaire afin de doser l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés. Le traitement par TYSABRI® ne pourra être repris qu'après exclusion du diagnostic de LEMP.

- TYSABRI[®] est contre-indiqué chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide).

Des informations complémentaires sur la prise en charge des patients traités par TYSABRI[®] sont disponibles dans le document intitulé : « guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI[®] », et dans la mise au point de l'Afssaps « Utilisation de la spécialité TYSABRI[®] dans le traitement de la sclérose en plaques », récemment actualisée.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Communication

Pour de plus amples informations, veuillez contacter notre Département Information médicale et Pharmacovigilance au numéro vert 0 800 84 16 64.

Veillez accepter, Madame, Monsieur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Frédérique Corallo
Directrice Médicale
Biogen Idec France

Dr Elias Kouchakji
Senior Director
Global Pharmacovigilance
And Risk Management
Elan

Dr Glyn Belcher
European Qualified Person
(QPPV)
Biogen Idec Limited