

25/04/2016  
EMA/266665/2016

## L'Agence européenne des médicaments confirme les recommandations visant à réduire au maximum le risque de LEMP (infection cérébrale) associé à Tysabri

Des examens IRM plus fréquents doivent être envisagés pour les patients présentant un risque plus élevé

Le 25 février 2016, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé son examen du risque connu de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associé au médicament pour la sclérose en plaques Tysabri (natalizumab) et a confirmé ses recommandations initiales<sup>1</sup> destinées à réduire au maximum ce risque.

La LEMP est une infection cérébrale rare causée par le virus de John Cunningham (JC). Ce virus est très répandu dans la population générale et est normalement inoffensif. Cependant, il peut entraîner une LEMP chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Les symptômes les plus courants de la LEMP incluent une faiblesse progressive, des difficultés d'élocution ou de communication, des troubles de la vision et parfois des changements d'humeur ou de comportement. La LEMP est une affection très grave qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

Des études récentes suggèrent qu'un dépistage et un traitement précoce de la LEMP lorsque la maladie est asymptomatique (qu'elle est encore à ses premiers stades et ne présente aucun symptôme) peuvent améliorer les résultats des patients. Les cas asymptomatiques de LEMP peuvent être détectés à l'aide d'examens IRM et des experts de l'Imagerie par Résonance magnétique (IRM) et de la sclérose en plaques estiment que des protocoles d'IRM simplifiés (qui écourtent les procédures et limitent également le poids des examens IRM pour les patients) permettent d'identifier les lésions de LEMP. Tous les patients prenant Tysabri doivent subir des examens IRM complets au moins une fois par an; toutefois, sur la base des données récentes, l'EMA préconise d'envisager des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 à 6 mois), réalisés à l'aide de protocoles simplifiés, pour les patients présentant un risque de LEMP plus élevé. Si des lésions évocatrices d'une LEMP sont découvertes, le protocole d'IRM doit être étendu pour inclure un «examen IRM pondéré en T1 par contraste» et des tests sur le liquide céphalo-rachidien doivent être envisagés afin de détecter la présence du virus JC.

Des données récentes provenant d'études cliniques importantes suggèrent également que, chez les patients qui n'ont pas été traités par des immunosuppresseurs (médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire) avant de commencer à prendre Tysabri, le taux sanguin d'anticorps contre le

<sup>1</sup> [Recommandations du PRAC](#) émises le 11 février 2016.



virus JC («indice d'anticorps») est lié au niveau de risque de LEMP. Au vu de ces nouveaux éléments de preuve, les patients sont considérés comme présentant un risque plus élevé de développer une LEMP s'ils:

- présentent des résultats positifs aux tests de dépistage du virus JC;
- sont traités par Tysabri depuis plus de 2 ans; et
- ont pris un immunosuppresseur avant de commencer à prendre Tysabri ou n'ont pas pris d'immunosuppresseurs et présentent un indice élevé d'anticorps au virus JC.

Chez ces patients, le traitement par Tysabri doit être poursuivi uniquement si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Si, à quelque moment que ce soit, une LEMP est suspectée, le traitement par Tysabri doit être interrompu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.

Les recommandations de l'EMA reposent sur un examen initial mené par son comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui les a confirmées et a adopté son avis final. L'avis du CHMP a ensuite été communiqué à la Commission européenne qui a délivré une décision juridiquement contraignante valide dans toute l'UE.

### **Informations destinées aux patients**

- La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP, une infection cérébrale grave) est connue pour être un risque peu fréquent associé au médicament pour la sclérose en plaques Tysabri. De nouvelles recommandations ont été formulées, qui peuvent faciliter le dépistage de la LEMP et améliorer les résultats des patients.
- Votre risque de LEMP dépend de plusieurs facteurs, par exemple si des anticorps contre le virus JC sont présents dans votre sang (un signe que vous avez été exposé au virus qui cause la LEMP) et à quel taux, depuis combien de temps vous êtes traité par Tysabri et si vous avez déjà été traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire avant de commencer à prendre Tysabri. L'examen de ces facteurs permettra à votre médecin de vous renseigner quant à votre risque de développer une LEMP.
- Avant de commencer le traitement par Tysabri, puis régulièrement pendant le traitement, votre médecin effectuera des analyses de sang pour mesurer le taux d'anticorps contre le virus JC et des examens IRM pour surveiller votre état. Votre médecin recherchera tout signe ou symptôme évocateur d'une LEMP. Ces tests pourront être réalisés plus fréquemment si vous êtes considéré comme étant plus à risque de développer une LEMP.
- Si une LEMP est suspectée, votre médecin interrompra le traitement par Tysabri jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.
- Les symptômes de la LEMP peuvent ressembler à ceux d'une poussée de sclérose en plaques et sont les suivants: faiblesse progressive, difficultés d'élocution ou de communication, troubles de la vision et parfois changements d'humeur ou de comportement. Si vous pensez que votre maladie s'aggrave ou si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels pendant l'utilisation de Tysabri et au cours des 6 mois suivant son arrêt, consultez votre médecin dès que possible.
- De plus amples informations concernant le risque de LEMP associé à Tysabri sont incluses dans la carte d'alerte du patient que votre médecin vous a donnée. Il est important que vous lisiez

attentivement cette carte. Conservez cette carte avec vous et veillez à ce que votre partenaire ou soignant en connaisse le contenu.

- Si vous avez des questions ou des préoccupations, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ière ou à votre pharmacien.

### **Informations destinées aux professionnels de la santé**

Les facteurs de risque connus dans le développement de la LEMP chez les patients traités par Tysabri sont la présence d'anticorps contre le virus JC, le traitement par Tysabri pendant plus de deux ans et une utilisation antérieure d'immunosupresseurs. Des données regroupées issues de vastes études cliniques suggèrent que, chez les patients n'ayant préalablement pas utilisé d'immunosupresseurs, le taux d'anticorps anti-virus JC (indice) est lié au risque de LEMP. Sur la base de ces données, des estimations actualisées du risque de LEMP<sup>2</sup> chez les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC traités par Tysabri ont été publiées, comme le montre le tableau 1 ci-dessous:

**Tableau 1: Estimations du risque de LEMP pour 1 000 patients chez les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC\***

Durée d'utilisation de Tysabri	Aucune utilisation préalable d'immunosupresseurs				Utilisation préalable d'immunosupresseurs
	Aucun indice	Indice inférieur ou égal à 0,9	Indice de 0,9 à 1,5	Indice supérieur à 1,5	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

\*extrait du Guide de Prescription pour la prise en charge des patients de Tysabri

Les estimations de risque actualisées ci-dessus montrent que le risque de développer une LEMP est faible, et inférieur à celui préalablement estimé, à des indices d'anticorps inférieurs ou égaux à 0,9 et augmente substantiellement chez les patients ayant des valeurs supérieures à 1,5 qui ont été traités par Tysabri pendant plus de 2 ans. Chez les patients négatifs à l'anticorps anti-virus JC, l'estimation du risque de LEMP reste inchangée à 0,1 pour 1 000 patients.

Des informations plus détaillées sur la stratification du risque, le diagnostic et le traitement de la LEMP seront incluses dans le Guide de Prescription pour la prise en charge des patients de Tysabri.

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

Les professionnels de santé doivent suivre les recommandations suivantes:

- Avant de commencer le traitement par Tysabri, les patients et les soignants doivent être informés du risque de LEMP. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin s'ils estiment que leur maladie s'aggrave ou s'ils remarquent des symptômes nouveaux ou inhabituels.
- Avant de commencer le traitement, un examen IRM initial doit être disponible (effectué généralement dans les 3 mois précédents) comme référence et un test initial de détection des anticorps anti-virus JC doit être réalisé pour étayer la stratification du risque en matière de LEMP.
- Pendant le traitement par Tysabri, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de détecter tout signe ou symptôme de nouveau dysfonctionnement neurologique et un examen IRM complet du cerveau doit être réalisé au moins une fois par an pendant la durée du traitement.
- Pour les patients présentant un risque plus élevé de LEMP, des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 à 6 mois) utilisant un protocole abrégé (par ex. séquence FLAIR, imagerie pondérée en T2 et en diffusion) doivent être envisagés, car le dépistage précoce de la LEMP chez les patients asymptomatiques est associé à de meilleurs résultats.
- Le diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'examen IRM. Des cas asymptomatiques de LEMP reposant sur un examen IRM et de l'ADN du virus JC dans le LCR ont été signalés.
- Si une LEMP est suspectée, le protocole d'IRM doit être étendu pour inclure l'imagerie pondérée en T1 par contraste et des tests sur le LCR doivent être envisagés afin de détecter la présence du virus JC à l'aide d'une PCR ultrasensible.
- Si, à quelque moment que ce soit, une LEMP est suspectée, le traitement par Tysabri doit être interrompu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.
- Un test de détection des anticorps anti-virus JC doit être effectué tous les 6 mois chez les patients ayant une sérologie négative. Les patients qui ont un faible indice et aucun antécédent en matière d'utilisation préalable d'immunosuppresseurs doivent également faire à nouveau l'objet de tests tous les 6 mois après 2 ans de traitement.
- Après 2 ans de traitement, les patients doivent de nouveau être informés du risque de LEMP associé à Tysabri.
- Il convient d'informer les patients et les soignants de la nécessité de continuer à être vigilant quant au risque de LEMP pendant les 6 mois suivant l'arrêt de Tysabri.

---

### Plus d'informations sur le médicament

Tysabri est un médicament utilisé dans le traitement des adultes présentant une sclérose en plaques (SEP) hautement active dans laquelle l'inflammation détruit la gaine protectrice qui entoure les cellules nerveuses. Tysabri est utilisé dans le traitement de SEP de type dit «rémittent-récurrent», c'est-à-dire lorsque le patient souffre de poussées (rechutes) entre des périodes sans symptômes (rémissions). Il est utilisé lorsque la maladie n'a pas répondu à un traitement par interféron bêta ou par acétate de glatiramère (autre type de médicament utilisé dans la SEP) ou lorsqu'elle est grave et empire rapidement.

Le principe actif de Tysabri, le natalizumab, est un anticorps monoclonal (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître et se lier à une partie spécifique de la protéine appelée « intégrine  $\alpha 4\beta 1$  ». Celle-ci se trouve sur la surface de la plupart des leucocytes (les globules blancs du sang qui sont impliqués dans le processus inflammatoire). En se liant à l'intégrine, le natalizumab empêche les leucocytes de se déplacer du sang au cerveau, réduisant ainsi l'inflammation et les lésions nerveuses causées par la SEP.

Tysabri a été autorisé dans l'Union européenne en juin 2006.

### **Plus d'informations sur la procédure**

L'examen de Tysabri a débuté le 7 mai 2015 à la demande de la Commission européenne, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

L'examen a été réalisé, dans un premier temps, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le Comité chargé de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, qui a formulé un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont ensuite été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis définitif de l'Agence.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE, le 25/04/2016.

---

### **Contactez notre service de presse**

Monika Benstetter

Tél. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)