



GUIDE DE PRESCRIPTION

Pour la prise en charge des patients
présentant une sclérose en plaques
et traités par TYSABRI®

Ce guide contient des informations sur les infections opportunistes, y compris la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Il ne remplace pas les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dont il convient de prendre connaissance avant de prescrire TYSABRI®

Le traitement par TYSABRI® doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduction | 5 |
| 2. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) | 6 |
| 2.1 Étiologie et épidémiologie | 6 |
| 2.2 Anatomopathologie | 6 |
| 2.3 LEMP chez les patients traités par TYSABRI® | 7 |
| 2.4 Facteurs de risque de LEMP | 7 |
| 2.5 Extension de l'intervalle de dose et réduction du risque de LEMP | 10 |
| 2.6 Recommandations pour le suivi du patient | 13 |
| 2.6.1 Détection des anticorps anti-JCV | 13 |
| 2.6.2 Recommandations pour le suivi IRM du patient pour la détection précoce des LEMP | 14 |
| 2.7 Diagnostic de LEMP | 16 |
| 2.7.1 Principes généraux | 16 |
| 2.7.2 Évaluation clinique | 17 |
| 2.7.3 Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP | 18 |
| 2.7.4 Bilan biologique | 20 |
| 2.8 Prise en charge de la LEMP | 21 |
| 2.8.1 Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) | 21 |
| 2.9 Pronostic de la LEMP | 22 |
| 2.10 LEMP diagnostiquée après l'arrêt du natalizumab | 23 |
| 3. Conduite éducative | 24 |
| 3.1 Information des patients concernant le rapport bénéfices/risques | 24 |
| 3.2 Carte patient | 25 |
| 3.3 Formulaires de traitement | 25 |
| 4. Références | 26 |
| 5. Annexes | 28 |
| Annexe 1. Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) | |
| Annexe 2. Notices d'information destinée au patient (Notice) | |
| Annexe 3. Carte patient | |
| Annexe 4. Formulaire Cerfa de déclaration d'effet indésirable | |
| Annexe 5. Formulaire destiné à l'information du patient au moment de l'instauration de traitement par TYSABRI® | |
| Annexe 6. Formulaire destiné à l'information du patient après 2 ans de traitement par TYSABRI® | |
| Annexe 7. Formulaire destiné à l'information du patient à l'arrêt du traitement par TYSABRI® | |

Liste des tableaux

Tableau 1 : Protocoles IRM

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP

Tableau 3 : Caractéristiques de l'IRM à prendre en considération pour le diagnostic différentiel entre SEP et LEMP

Liste des figures

Figure 1 : Algorithme d'estimation du risque de LEMP

Figure 2 : Risque cumulé de LEMP, au cours du temps, chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, stratifié en fonction de l'utilisation préalable d'immunosuppresseur

Figure 3 : Estimations de Kaplan-Meier du risque cumulé de LEMP pour les analyses des définitions primaire (A) et secondaire (B) de l'EID

Figure 4 : Recommandations pour le suivi du patient

1. INTRODUCTION

Ce document est destiné aux médecins devant instaurer et surveiller le traitement par TYSABRI® (natalizumab), solution à diluer pour perfusion intraveineuse et solution injectable en seringue préremplie, conformément aux conditions stipulées dans l'Autorisation de mise sur le marché, en particulier ce qui concerne la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et les autres infections opportunistes.

Il présente en effet des données de sécurité actualisées régulièrement concernant la LEMP qui demeure l'évènement indésirable le plus important chez les patients traités par natalizumab, des analyses suggèrent que la détection précoce d'une LEMP est associée à un pronostic plus favorable. Par ailleurs, une LEMP cliniquement asymptomatique au moment du diagnostic est plus souvent unilobaire à l'IRM qu'une LEMP symptomatique ; elle s'accompagne d'un meilleur taux de survie et d'un pronostic plus favorable.

Ce guide de prescription fournit des mesures additionnelles de réduction du risque. Ces informations viennent compléter celles du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de TYSABRI®, la Notice d'information destinée au patient (Notice), la Carte patient et les Formulaires d'instauration, de poursuite et d'arrêt du traitement (cf. Annexes 1 à 7).

Il est recommandé aux neurologues instaurant et surveillant un traitement par natalizumab de partager avec les neuro-radiologues impliqués dans le diagnostic différentiel de la LEMP les informations utiles contenues dans ce guide.

La présente version datée de Juin 2021 prend notamment en compte l'ajout de la présentation en seringue préremplie pour injection sous-cutanée.

Les pages suivantes contiennent les informations essentielles suivantes :

- Informations sur les infections opportunistes, y compris les LEMP :
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
 - Algorithme de prise en charge de la LEMP
 - Données sur l'extension de l'intervalle de dose et la réduction du risque de LEMP
- Nécessité d'informer les patients sur les bénéfices et les risques liés au traitement par TYSABRI® (notamment la LEMP) au moment de l'instauration, après deux ans de traitement et à l'arrêt du traitement à l'aide des formulaires d'instauration, de poursuite du traitement et d'arrêt de traitement, qui seront consignés dans le dossier médical du patient, et nécessité de fournir aux patients une carte patient.

2. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

Les prescripteurs doivent être avertis que des infections opportunistes notamment la LEMP, peuvent survenir au cours du traitement par le natalizumab.

Une infection opportuniste se définit comme une infection due à un micro-organisme généralement non pathogène ou provoquant une pathologie discrète ou spontanément résolutive, par exemple la candidose œsophagienne, les infections mycobactériennes et les infections virales disséminées.

Des cas de LEMP ont été observés chez des patients traités par natalizumab et jusqu'à 6 mois après la dernière dose reçue. Les patients et le personnel soignant doivent être informés des symptômes pouvant indiquer un début de LEMP et rester vigilants pendant toute la durée du traitement ainsi que 6 mois après l'arrêt de celui-ci (voir section 3.2, Annexe 3 et Annexes 5, 6 et 7).

En cas de suspicion d'infection opportuniste, l'administration du natalizumab doit être suspendue jusqu'à ce que le diagnostic d'infection soit écarté grâce à des analyses complémentaires.

2.1 Étiologie et épidémiologie

La LEMP est une maladie infectieuse subaiguë et évolutive, touchant le système nerveux central (SNC), causée par le virus John Cunningham (JCV). Des cas ont également été rapportés à la suite d'un traitement immunosuppresseur (IS) chez des patients ayant des troubles auto-immuns et chez des patients ayant bénéficié de greffe d'organe.

La LEMP touche la substance blanche sous-corticale. Elle est due à la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain (Wollebo, 2015). La primo-infection par le virus JC semble survenir durant la petite enfance, après quoi le virus persiste principalement dans les reins. La primo-infection virale n'entraîne pas la maladie. Cependant, des mutations de l'ADN viral au niveau de la région non-codante et dans la région codant pour la protéine de la capsid, semblent conduire à une forme pathogène du virus qui peut pénétrer dans le cerveau et infecter le SNC. Lorsque cela est associé à une insuffisance du système immunitaire, la réactivation du virus neurotrope peut survenir, entraînant une LEMP.

Une étude de séroprévalence utilisant la recherche des anticorps anti-JCV dans le sérum (STRATIFY JCV) chez plus de 6 000 patients atteints de SEP, a montré une prévalence des anticorps anti-JCV de l'ordre de 55 %. D'après une étude transversale menée chez des patients atteints de SEP, quel que soit leur traitement, la prévalence des anticorps anti-JCV en Europe serait comprise entre 48,8 % et 69,5 % (Bozic, 2014). Dans l'ensemble des cohortes de patients atteints de SEP testés, la prévalence des anticorps anti-JCV augmente avec l'âge, et est moindre chez la femme. Ces données sont concordantes avec celles rapportées dans la littérature, chez des sujets sains, avec des méthodes de dosage similaires (Bozic, 2014). En revanche, la prévalence des anticorps anti-JCV ne serait pas influencée par des facteurs de risque connus tels que la prise antérieure d'un immunosuppresseur, une exposition antérieure au natalizumab ou la durée du traitement par natalizumab.

2.2 Anatomopathologie

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

Outre les oligodendrocytes, le virus JC peut également infecter les cellules neuronales granulaires du cervelet entraînant une neuronopathie des cellules granulaires (NCG) due au virus JC. Cette atteinte neuronale due au virus JC est associée à la présence de mutations à l'extrémité C-terminale du gène VP1 du virus JC, codant pour la principale protéine de la capsid.

La neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC peut survenir isolément ou être combinée à une LEMP. De très rares cas de NCG due au virus JC ont été rapportés chez des patients traités par natalizumab (Agnihotri, 2014 ; Schippling, 2013).

2.3 LEMP chez les patients traités par natalizumab

Lors des essais cliniques réalisés avant l'autorisation de mise sur le marché, deux cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de SEP, et une évaluation complète de la tolérance a révélé un cas supplémentaire dans le cadre d'un essai clinique dans la maladie de Crohn (Yousry, 2006). Depuis la commercialisation de TYSABRI®, les patients atteints de LEMP sont suivis pendant une durée allant jusqu'à 24 mois après le diagnostic. Sur les 839 patients traités par natalizumab atteints de LEMP au 7 août 2020, le taux de survie était de 76 % (634 patients ont survécu) et le taux de mortalité était de 24 % (205 patients sont morts).

2.4 Facteurs de risque de LEMP

Toutes les données disponibles permettant de caractériser le risque de développer une LEMP concernent l'administration par voie intraveineuse. Étant donné la similarité des profils pharmacodynamiques, le risque de développer une LEMP et les facteurs de risques pertinents sont supposés être les mêmes pour les différentes voies d'administration. Les facteurs de risque suivants ont été associés au développement d'une LEMP chez des patients traités par natalizumab :

- **la présence d'anticorps anti-JCV dans le sang ou le sérum**

Les patients qui présentent des anticorps anti-JCV ont un risque de développer une LEMP plus élevé que les patients qui n'ont pas d'anticorps anti-JCV. Néanmoins, la LEMP ne survient que chez une minorité de patients qui ont des anticorps anti-JCV car l'infection par le virus JC n'est qu'une des étapes indispensables au développement d'une LEMP. Le test de détection des anticorps anti-JCV est utile pour stratifier le risque de LEMP en associant le résultat positif du test aux autres facteurs de risque identifiés décrits ci-dessous.

- **la durée du traitement**

Le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement par natalizumab, surtout au-delà de 2 ans.

- **un traitement antérieur par immunosuppresseur**

Les patients traités par un immunosuppresseur avant de recevoir un traitement par natalizumab ont également un risque plus élevé de développer une LEMP.

Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de LEMP (c'est-à-dire, la présence d'anticorps anti-JCV et plus de 2 ans de traitement par natalizumab et un traitement antérieur par immunosuppresseur) sont à haut risque de développer une LEMP.

Chez les patients traités par natalizumab n'ayant pas reçu de traitement par immunosuppresseurs et présentant des anticorps anti-JCV, le titre d'anticorps anti-JCV (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP. En effet, le risque est plus élevé chez les patients qui ont un index élevé que chez ceux qui ont un index faible. Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par natalizumab depuis plus de 2 ans (Ho, 2017).

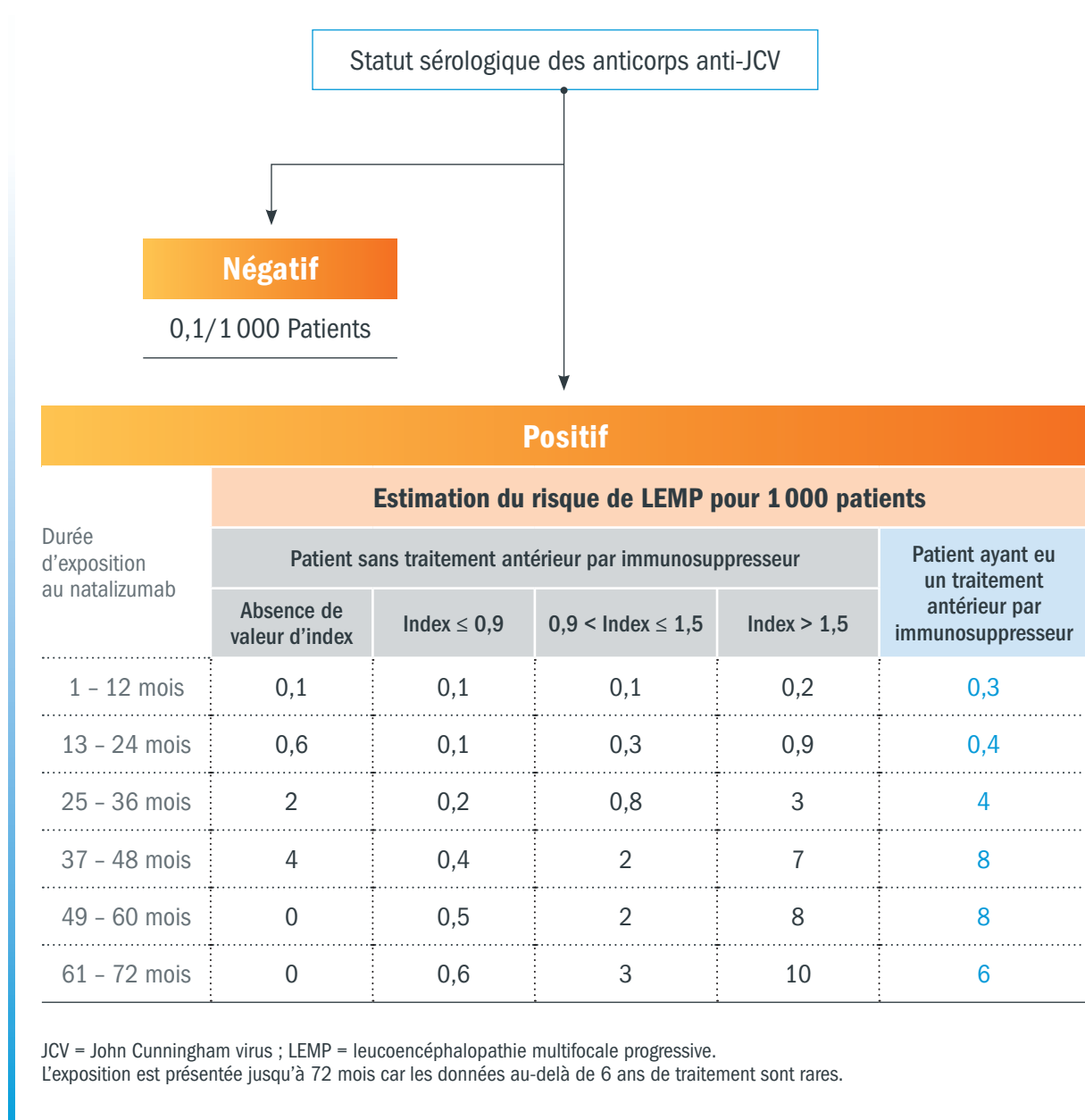
Qu'il y ait présence ou non de facteurs de risque de développer une LEMP, une vigilance clinique soutenue doit être maintenue chez tous les patients traités par natalizumab afin de détecter des symptômes de LEMP le plus précocement possible au cours du traitement et pendant une période de 6 mois suivant l'interruption du traitement.

L'algorithme d'estimation du risque de LEMP (Figure 1) présente le risque de LEMP en fonction du statut sérologique des anticorps anti-JCV, de l'administration ou non d'un traitement antérieur par immunosuppresseur et de la durée du traitement par natalizumab, par année de traitement.

Il présente également la stratification du risque en fonction de la valeur de l'index quand celle-ci est disponible.

- **Chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-JCV (sérologie JCV négative) :** l'estimation du risque de LEMP est basée sur des données provenant d'environ 125 000 patients exposés au natalizumab. Chez ces patients, l'incidence estimée de LEMP est de 0,1/1 000. Les patients présentant une sérologie JCV négative peuvent néanmoins présenter un risque de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse.
- **Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) :** l'estimation du risque a été faite en utilisant la méthode de la Table de Survie appliquée à une cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA. L'estimation du risque à partir de cette méthode est une estimation prospective pour des intervalles d'un an : par exemple, l'estimation du risque correspondant à la période de 25 à 36 mois d'exposition au natalizumab est le risque estimé de développer une LEMP dans l'année suivante chez les patients traités depuis 24 mois par natalizumab. La durée individuelle du traitement pour chaque patient prend en compte les abandons (par ex. arrêt du traitement). Un index élevé des anticorps anti-JCV est associé à un risque accru de LEMP.
- **Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur :** le risque de développer une LEMP est accru, puisque l'utilisation préalable d'immunosuppresseur est reconnue comme un facteur de risque de LEMP. L'estimation du risque de LEMP chez ces patients est basée sur des données issues d'études cliniques sur le natalizumab, au cours desquelles les traitements antérieurs par immunosuppresseur étaient notamment : mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil. Le mécanisme exact par lequel l'utilisation antérieure de ces 5 traitements entraîne une augmentation du risque de LEMP lors d'un traitement par natalizumab reste inconnu. Chez ces patients, les données actuelles ne permettent pas d'établir une association entre un index élevé et le risque de LEMP. Les raisons biologiques à l'origine de cet effet restent inconnues. Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur, la stratification résulte de la combinaison de la durée d'exposition et de la valeur de l'index.

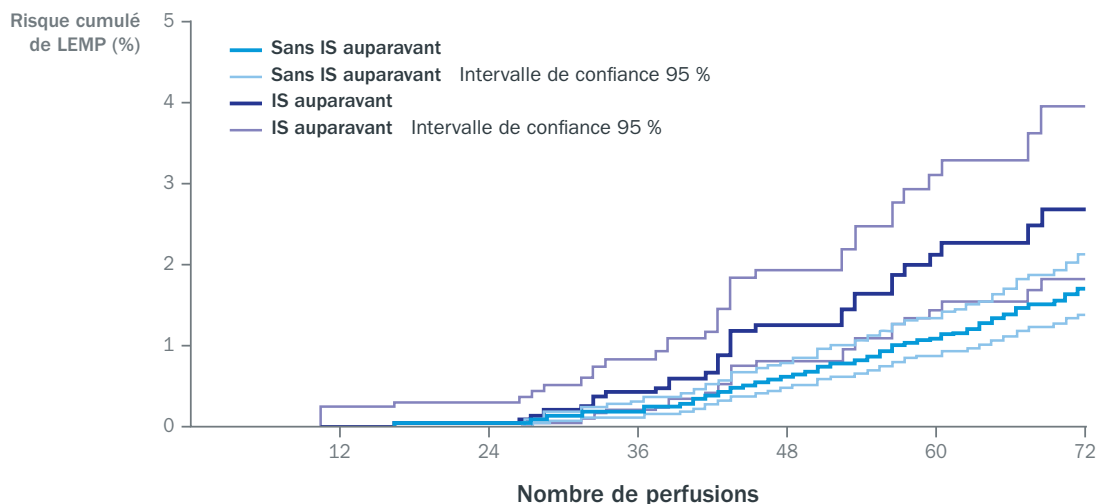
Figure 1 : algorithme d'estimation du risque de LEMP



A titre informatif, la courbe de Kaplan Meier (KM) donne une représentation visuelle du risque cumulé de LEMP au cours du temps à l'aide d'une analyse du délai de survenue de l'évènement (Figure 2). Sur la courbe KM, l'estimation du risque de LEMP à un temps donné représente le risque total cumulé jusqu'à ce point (par exemple, à "48 mois", l'estimation du risque sur la courbe KM représente le risque total jusqu'à ce point de "48 mois" et non le risque entre "24 mois" et "48 mois").

Comme pour la Figure 1, les données utilisées pour ces analyses sont issues d'une cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA ; la durée individuelle du traitement pour chaque patient est prise en compte, ainsi que les abandons (par ex. arrêt du traitement).

Figure 2 : risque cumulé de LEMP, au cours du temps, chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, stratifié en fonction de l'utilisation préalable d'immunosuppresseur



| | Nombre de sujets à risque (a) | | | | | | |
|--------------------|----------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Sans IS auparavant | 18,616 | 16,130 | 12,925 | 9,755 | 6,880 | 4,379 | 2,277 |
| IS auparavant | 3,080 | 2,671 | 2,201 | 1,693 | 1,159 | 720 | 366 |
| | Nombre cumulé de cas de LEMP (b) | | | | | | |
| Sans IS auparavant | 0 | 2 | 10 | 28 | 62 | 89 | 109 |
| IS auparavant | 0 | 1 | 2 | 9 | 21 | 29 | 32 |

IS = immunosuppresseur ; JCV = John Cunningham virus ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Remarque : nombre de cas de LEMP après 72 perfusions : sans utilisation d'IS = 11, avec utilisation d'IS = 4.

Chez les patients pour lesquels les données relatives à la sérologie JCV et au traitement antérieur par IS sont manquantes, une méthode d'imputation multiple est utilisée pour définir le statut.

(a) Nombre moyen de patients de l'étude qui n'ont pas présenté d'évènement à la fin de la période donnée pour des imputations multiples.

(b) Nombre cumulé de cas de LEMP à l'issue d'une période de temps donnée.

Source : TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TPML-KN-PRIORIS-M5-V2 SAS

2.5 Extension de l'intervalle de dose et réduction du risque de LEMP

Pour rappel, l'intervalle de dose standard (SID) du natalizumab est de 300 mg administrés toutes les 4 semaines.

L'analyse des données de patients américains traités par natalizumab (registre TOUCH) présentant des anticorps anti-JCV soutient le fait qu'il existe une réduction significative du risque de LEMP chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, traités par natalizumab administré toutes les 6 semaines environ (Q6W), ce qui correspond à l'extension de l'intervalle de dose (EID), par rapport à la posologie approuvée qui est d'une fois toutes les 4 semaines (voir RCP paragraphe 5.1, propriétés pharmacodynamiques). Conformément au RCP paragraphe 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), la prudence est requise en cas d'extension de l'intervalle de dose de natalizumab car aucun essai clinique prospectif randomisé contrôlé n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité avec une posologie d'une fois toutes les 6 semaines. Le rapport bénéfice/risque de toute autre posologie qu'une fois toutes les 4 semaines n'a pas été établi. L'efficacité et la tolérance de l'extension de l'intervalle de dose de 6 semaines chez les patients stables sous traitement par natalizumab administré toutes les 4 semaines pendant plus

d'un an est en cours d'évaluation dans un essai clinique prospectif randomisé contrôlé (NOVA, étude 101MS329, <https://clinicaltrials.gov, NCT03689972>).

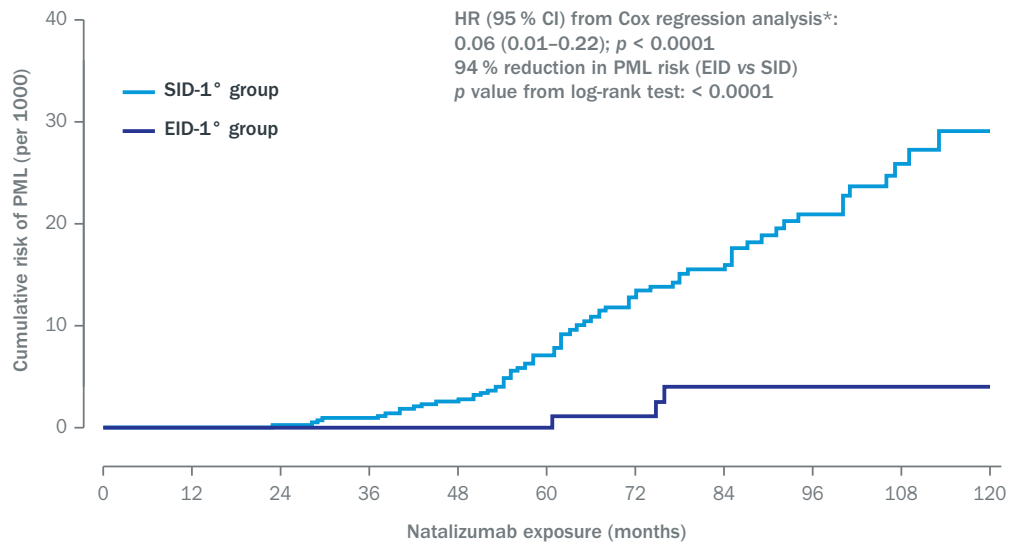
À ce jour, toutes les informations disponibles sur l'efficacité et la sécurité de l'EID sont issues d'études avec administration par voie IV. Il n'existe aucune donnée disponible sur la sécurité ou l'efficacité de l'EID en cas d'administration par voie SC, ainsi ni les risques, ni les bénéfices de l'EID par voie SC n'ont été établis.

Résumé des résultats des données en vie réelle de l'extension de l'intervalle de dose (EID)

En 2017, dans une analyse rétrospective, présépecifiée, chez des patients américains traités par natalizumab et présentant des anticorps anti-JCV, le risque de LEMP a été comparé entre les patients traités selon le SID et les patients traités selon différents schémas d'EID. Trois analyses distinctes de l'EID *versus* le SID ont été réalisées. Chaque analyse représentait un scénario différent de pratique clinique en vie réelle d'extension de l'intervalle de doses. Les analyses ont fait appel à différents critères d'inclusion (définitions) pour les patients traités selon l'EID, basés sur le nombre de doses reçues durant des périodes de temps spécifiques, afin de vérifier différentes hypothèses concernant les effets potentiels de l'EID sur le risque de LEMP (Ryerson, 2019). Cependant, les cas de LEMP liés à l'EID ont été uniquement observés pour les définitions primaire et secondaire.

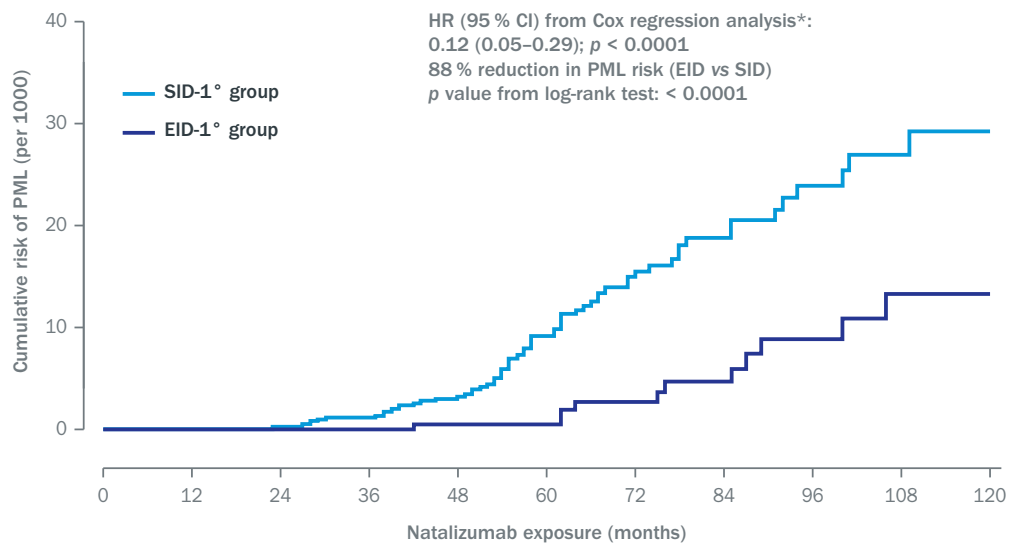
Dans la définition primaire, les patients en EID sont identifiés sur la base des 18 derniers mois d'exposition au natalizumab. Les analyses ont montré que la majorité des patients en EID avaient reçu le traitement selon le SID pendant les 18 premiers mois d'exposition au natalizumab. Dans les derniers 18 mois de traitement par natalizumab, le nombre médian de doses reçues par les patients en EID, était de 13 soit environ une dose tous les 42 jours (6 semaines). La définition secondaire comprenait des périodes d'EID d'au moins 6 mois survenant à tout moment au cours de l'histoire du traitement, la majorité des patients inclus étant passés en EID après plus d'une année en SID (nombre médian : 25 perfusions). La figure 3 présente les estimations de Kaplan Meier (KM) du délai et de la probabilité de développer une LEMP pour les patients en EID par rapport au SID. Les analyses ont conclu que le schéma d'administration en EID, après une période de traitement selon le SID, est associé à un risque plus faible de LEMP que le traitement selon le SID chez les patients présentant des anticorps anti-JCV. Les données d'efficacité n'étaient pas disponibles dans les données recueillies, ce qui ne permettait pas de tirer de conclusions sur le bénéfice / risque de l'EID. Même si le risque de LEMP chez les patients en EID paraît plus faible, selon cette analyse, les patients traités en EID doivent faire l'objet d'une surveillance pour la survenue de LEMP en suivant les mêmes recommandations que celles pour les patients traités selon le SID.

Figure 3 : estimations de Kaplan-Meier du risque cumulé de LEMP pour les analyses des définitions primaire (A) et secondaire (B) de l'EID



| | Number of patients at risk † | | | | | | | | | | |
|-----------|------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| SID group | 13 132 | 13 132 | 10 596 | 7 580 | 5 989 | 4 236 | 2 775 | 1 823 | 1 205 | 734 | 296 |
| EID group | 1 988 | 1 988 | 1 817 | 1 502 | 1 225 | 958 | 700 | 515 | 374 | 247 | 113 |

| | Cumulative number of PML cases ‡ | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| SID group | 0 | 0 | 3 | 9 | 22 | 45 | 68 | 74 | 82 | 87 | 89 |
| EID group | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 |



| | Number of patients at risk † | | | | | | | | | | |
|-----------|------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|
| SID group | 15 424 | 13 104 | 8 083 | 5 629 | 4 134 | 2 829 | 1 756 | 1 117 | 718 | 440 | 172 |
| EID group | 3 331 | 3 285 | 2 949 | 2 463 | 1 990 | 1 494 | 1 063 | 756 | 535 | 342 | 145 |

| | Cumulative number of PML cases ‡ | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| SID group | 0 | 0 | 6 | 11 | 22 | 43 | 58 | 63 | 68 | 70 | 71 |
| EID group | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 5 | 7 | 10 | 12 | 12 |

IC = intervalle de confiance ; EID = extension de l'intervalle de dose ; HR = rapport de risque (ou hazard ratio) ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SID = intervalle de dose standard (approuvée).

* Le modèle de Cox qui compare l'EID versus SID, considère l'âge, le sexe, l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur, le groupe EID / SID et l'année civile à l'initiation du traitement par natalizumab en tant que covariables.

† Nombre de patients qui étaient encore dans l'étude et qui n'avaient pas de LEMP à la fin du délai spécifié.

‡ Nombre cumulé de cas de LEMP à la fin du délai spécifié.

Résultats des données de modélisation de l'efficacité

Les modèles de pharmacocinétique (PK), de pharmacodynamie (PD) et d'efficacité issus de données d'essais cliniques développés par Biogen suggèrent que l'efficacité d'une posologie toutes les 6 semaines est comparable à celle selon le SID chez les patients qui sont passés en EID après au moins un an de traitement selon le SID (Chang, 2020). De la même façon, les résultats de publications indépendantes ont indiqué que le traitement avec des intervalles de dose étendus en pratique clinique présentait une efficacité similaire chez des patients recevant initialement une dose toutes les 4 semaines puis passant à des intervalles de dose étendus (Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016). Des modèles PK / PD / efficacité utilisaient les données (n = 175) de l'étude RESTORE (Fox 2014), qui avait inclus uniquement des patients ayant plus d'un an de traitement selon le SID sans poussée dans l'année précédente. Ces modèles ont été développés pour évaluer le risque de reprise de l'activité de la SEP chez des patients selon leur poids corporel (40 à 59 kg, 60 à 79 kg, 80 à 99 kg, 100 à 120 kg) et selon différents intervalles de dose (une fois toutes les 5 semaines, une fois toutes les 6 semaines, une fois toutes les 7 semaines et une fois toutes les 8 semaines). Ces modèles suggèrent que le risque de reprise de l'activité de la maladie chez les patients passant à des intervalles de dose étendus augmente avec la durée de l'extension de l'intervalle de dose (en particulier ≥ 7 semaines) et le poids corporel (en particulier ≥ 80 kg) (Chang 2020). Aucune étude prospective n'a été réalisée pour valider ces modèles. Il est recommandé aux médecins de surveiller tous les patients pour lesquels l'intervalle de dose est étendu, et en particulier les patients dont le poids corporel est plus élevé (≥ 80 kg), pour rechercher des signes évocateurs de reprise de l'activité de la maladie. Les précédents modèles d'exposition/de réponse (Muralidharan, 2017) suggèrent que l'efficacité serait moindre si les patients commençaient un traitement par natalizumab avec une posologie autre que 300 mg toutes les 4 semaines et passaient ensuite à des intervalles de dose plus longs.

2.6 Recommandations pour le suivi du patient

2.6.1. Détection des anticorps anti-JCV

Une détection des anticorps anti-JCV sériques permet d'obtenir des informations utiles à la stratification du risque de LEMP sous natalizumab. Il est recommandé d'effectuer une sérologie des anticorps anti-JCV avant de commencer le traitement par natalizumab. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-JCV peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse.

En cas de sérologie négative, il est recommandé de rechercher les anticorps anti-JCV chez les patients tous les 6 mois. En cas de sérologie positive, chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur et qui présentent un index faible, il est recommandé de réaliser une titration à partir de 2 ans de traitement afin d'adapter la surveillance IRM du patient.

Dans l'étude clinique STRATIFY-1, environ 11 % des patients ont changé chaque année de statut sérologique en passant d'un test négatif aux anticorps anti-JCV à un test positif. Environ 12 à 16 % passent d'un statut sérologique JCV négatif à un statut positif avec le test de seconde génération, selon les données en vie réelle d'Unilabs sur une durée moyenne de 12 mois. Dans l'étude clinique STRATIFY-2, environ 6 % des patients ont changé chaque année de statut sérologique en passant d'un test positif aux anticorps anti-JCV à négatif.

À tout moment, les patients chez lesquels des anticorps anti-JCV ont été détectés, doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer une LEMP, et ce indépendamment des tests antérieurs ou à venir.

Le dosage des anticorps anti-JCV doit être réalisé en utilisant un test approprié et validé, par exemple STRATIFY JCV DxSelect (Lee 2013). Le test de détection des anticorps anti-JCV ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. L'utilisation de plasmaphérese/échange plasmatique (PLEX) ou

des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) peut modifier significativement l'interprétation du test sérologique de détection des anticorps anti-JCV. Il n'est pas recommandé de tester les patients dans les deux semaines suivant un échange plasmatique (PLEX) en raison de l'élimination des anticorps du sérum, ou dans les 6 mois suivant un traitement par immunoglobulines intraveineuses (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

2.6.2 Recommandations pour le suivi IRM du patient pour la détection précoce des LEMP

En pratique clinique, l'IRM s'avère être un outil utile pour le suivi du patient atteint de sclérose en plaques. L'IRM peut permettre de différencier les lésions de LEMP des lésions de SEP chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou signes neurologiques sous traitement. La surveillance fréquente par IRM des patients à haut risque de LEMP permettrait un diagnostic plus précoce de LEMP et un pronostic plus favorable (Prosperini 2016 ; Scarpazza 2019 ; Wattjes 2015). Les recommandations concernant le suivi IRM sont résumées ci-dessous :

1. Il est recommandé de disposer d'une IRM complète de référence récente (datant de moins de 3 mois) avant l'instauration du traitement par natalizumab (Tableau 1). Un suivi IRM complet doit être réalisé au moins une fois par an. Les médecins doivent contrôler l'IRM tous les ans chez tous les patients asymptomatiques traités par natalizumab afin de détecter tout signe de LEMP.

2. Des examens IRM plus fréquents, tous les 3 à 6 mois selon un protocole simplifié (Tableau 1), doivent être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :

- Patients présentant les 3 facteurs de risque de développer une LEMP (c'est-à-dire qui présentent des anticorps anti-virus JC et ont été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans, et ont été traités antérieurement par immunosuppresseurs,

ou

- Patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

3. Une IRM doit être réalisée dès les premiers symptômes indiquant une éventuelle LEMP.

Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est plus faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par natalizumab depuis plus de 2 ans. Le suivi IRM doit tenir compte de ces données. S'agissant des patients pour lesquels les valeurs d'index se situent entre 0,9 et 1,5, le suivi se fera selon l'appréciation du médecin.

La figure 4 présente une synthèse des recommandations pour le suivi du patient.

Figure 4 : recommandations pour le suivi du patient

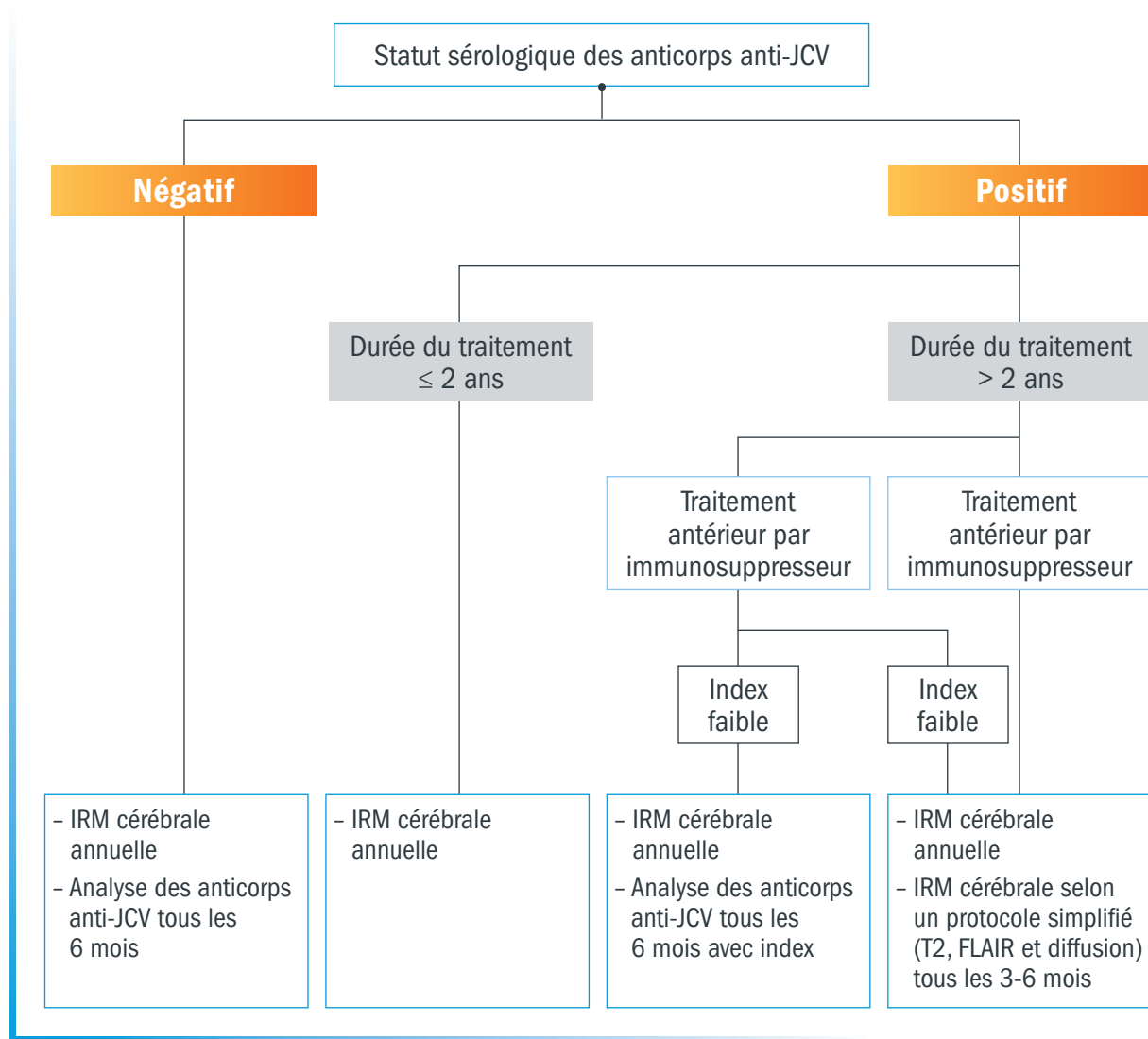


Tableau 1. Protocoles IRM

- Puissance de champ > 1,5 T ; épaisseur de coupe ≤ 5 mm sans gap et avec couverture de l'intégralité du cerveau
- Images en coupe axiale orientée sur la ligne sous calleuse

| PROTOCOLE IRM COMPLET ¹ | PROTOCOLE IRM SIMPLIFIÉ ² |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sagittales et axiales FLAIR 2D ou FLAIR 3D • Axiale FSE en densité de proton/T2 • Axiale de diffusion (DWI) avec coefficient de diffusion apparent (ADC) • Axiale en spin écho T1 avant et après injection de gadolinium ou 3D T1 avant et après injection de gadolinium - Injection de 0,1 mmol/kg de Gd en 30 secondes - Délai de 5 minutes après injection du produit de contraste | <ul style="list-style-type: none"> • Sagittales et axiales FLAIR 2D ou sagittales FLAIR 3D avec reconstruction axiale et coronale • Axiale FSE en densité de proton/T2 • Axiale de diffusion (DWI) avec coefficient de diffusion apparent (ADC) |

2D = en 2 dimensions ; 3D = en 3 dimensions ; DWI = Diffusion weighted imaging ; FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery ; Gd = Gadolinium ; ADC = Apparent Diffusion Coefficient.

1- À l'instauration et pour le suivi annuel de tous les patients.

2- Pour le suivi des patients à haut risque.

Si des lésions évocatrices de LEMP sont retrouvées à l'IRM, il convient d'ajouter au protocole IRM complet une séquence pondérée en T1 avec produit de contraste afin de détecter des lésions inflammatoires et la coexistence possible d'une LEMP et d'un IRIS (en particulier lors du suivi). Il est également recommandé que, lors de la prescription d'une IRM de suivi, le neurologue attire l'attention du radiologue sur la nécessité de rechercher une LEMP ou toute autre infection opportuniste.

2.7 Diagnostic de LEMP

Le consensus publié par l'American Academy of Neurology (AAN) sur les critères diagnostique de la LEMP requiert des observations cliniques, radiologiques et virologiques ou des observations histopathologiques typiques et la présence du virus JC (Berger 2013). Ces critères dispensaient du recours à une biopsie cérébrale, mais exigeaient des constatations cliniques et IRM en plus de la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien par PCR (Polymérase Chain Reaction) pour confirmer le diagnostic de LEMP. Cependant, selon un système de classification différent, il est recommandé aux médecins de penser au diagnostic de LEMP en l'absence de symptômes cliniques chez les patients traités par natalizumab (Dong-Si 2014) (voir section 2.7.4).

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

2.7.1 Éléments importants

Tous les patients traités par natalizumab doivent être suivis régulièrement pour détecter le plus tôt possible d'éventuelles modifications de leur état neurologique. **Le diagnostic de LEMP devra toujours être évoqué devant tout nouveau symptôme neurologique.**

Les patients, ainsi que leur entourage et le personnel soignant doivent être informés des symptômes précoces évocateurs d'une LEMP (cf. section 3.2, Annexe 3 et Annexes 5, 6 et 7) et doivent être alertés sur la nécessité d'être vigilants par rapport à ces symptômes durant le traitement par natalizumab et au cours des 6 mois suivant la dernière dose de natalizumab (la LEMP ayant également été rapportée jusqu'à 6 mois après la dernière dose de natalizumab chez des patients n'ayant pas présenté de signes évocateurs de LEMP au moment de l'arrêt).

Dans tous les cas où des modifications de l'état neurologique, ou des changements à l'IRM cérébrale sont suspects d'une LEMP, il est impératif de suspendre le traitement par natalizumab. La réadministration du natalizumab ne sera envisagée que lorsque le diagnostic de LEMP aura été définitivement écarté. D'après les caractéristiques pharmacodynamiques du médicament, une suspension du natalizumab de courte durée, pendant quelques jours ou semaines, ne devrait pas interférer sur son efficacité thérapeutique (cf. section 2.5).

La réadministration de natalizumab ne doit être envisagée que lorsque le diagnostic de LEMP a été écarté de manière certaine (en répétant si besoin les examens cliniques, IRM et biologiques lorsque la suspicion de LEMP persiste).

La décision d'arrêt du traitement par natalizumab doit se baser sur l'état clinique initial, les constatations IRM, l'évolution des signes et symptômes et/ou la réponse au traitement par corticoïdes.

En cas de confirmation de LEMP, le traitement par natalizumab doit être définitivement arrêté.

2.7.2 Évaluation clinique

L'apparition récente de tous symptômes neurologiques ou leur récurrence doit motiver une recherche soigneuse de la pathologie sous-jacente. Chez les patients dont l'activité de la SEP est contrôlée sous natalizumab, de telles modifications doivent conduire à la suspicion d'une LEMP (ou d'une autre infection opportuniste). Il est important de noter que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP dans le cas où d'autres preuves sont disponibles, des cas de LEMP asymptomatiques ayant été rapportés. Chez les patients asymptomatiques, qu'ils aient un risque faible ou élevé, toute nouvelle lésion suspecte à l'examen IRM doit être soigneusement évaluée, notamment si un protocole simplifié a été utilisé (voir la section 2.7.3).

Le Tableau 2 présente les caractéristiques cliniques qui peuvent aider à différencier les caractéristiques de symptômes provoqués par les lésions de la SEP de celles de la LEMP. Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif et que de nombreux symptômes sont communs aux deux pathologies.

Les médecins doivent être conscients que les caractéristiques cliniques de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peuvent être difficiles à distinguer de celles de la SEP, notamment en début d'évolution de la LEMP. L'anamnèse et le profil des symptômes et signes antérieurs et en cours sont des éléments essentiels à prendre en considération et faciliteront la prise en charge des patients.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP

| | CARACTÉRISTIQUES ÉVOQUANT UNE : | |
|--------------------------|--|--|
| | SEP | LEMP |
| Début | Aigu | Subaigu |
| Évolution | <ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs heures à plusieurs jours • Stabilisation habituelle • Résolution spontanée, même sans traitement | <ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs semaines • Progressive |
| Tableau clinique initial | <ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Paresthésies • Paraparésie • Névrite optique • Myélopathie | <ul style="list-style-type: none"> • Aphasie • Modifications comportementales, cognitives et neuropsychologiques • Déficits visuels rétrochiasmatiques • Faiblesses marquées • Hémiparésie • Déficits sensoriels • Vertiges • Convulsions • Ataxie (en cas de NCG*) |

Référence : [Kappos et al. 2011](#)

* NCG = neuronopathie des cellules granulaires.

Remarque : une LEMP peut présenter d'autres caractéristiques cliniques non mentionnées dans ce tableau. La LEMP peut être détectée à l'IRM avant la survenue des caractéristiques cliniques. Certaines caractéristiques cliniques peuvent être communes à la sclérose en plaques et à la LEMP.

Si le tableau clinique ne peut exclure une LEMP, des examens complémentaires devront être effectués le plus rapidement possible, notamment une évaluation IRM (Tableau 3) et une ponction lombaire avec analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Le traitement par TYSABRI® doit être suspendu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP ou d'une autre infection opportuniste soit écarté.

Les symptômes de la neuronopathie des cellules granulaires (NCG) liée au virus JC sont similaires à ceux de la LEMP (par exemple syndrome cérébelleux). Dans la NCG liée au virus JC, les IRM cérébrales, réalisées sur plusieurs mois, montrent une grave atrophie cérébelleuse progressive et l'ADN du virus JC est détecté dans le LCR. Le traitement par natalizumab doit être suspendu en cas de NCG liée au virus JC et/ou de LEMP et devra être arrêtée définitivement si le diagnostic de NCG liée au virus JC et/ou la LEMP est confirmé.

2.7.3 Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP

Un protocole IRM complet (tableau 1) avec et sans injection de produit de contraste est proposé pour le suivi des patients sous natalizumab, afin de disposer des meilleures images possibles dans le but de prendre une décision clinique (Yousry, 2006 ; Yousry, 2012). La séquence FLAIR est la séquence la plus sensible pour détecter la LEMP (Wattjes, 2015). Les séquences de diffusion peuvent également être utiles pour distinguer les nouvelles lésions des lésions chroniques de SEP et les changements à l'IRM par rapport à un cliché antérieur (Wattjes, 2015). Les paramètres de séquence IRM de chaque examen doivent être sélectionnés pour représenter de façon appropriée l'anatomie du SNC et visualiser les lésions de SEP. L'utilisation systématique de ce protocole IRM complet contribuera à mettre en évidence les premières altérations sur l'IRM (Tableau 3).

Afin de mieux appréhender les lésions de la LEMP à l'IRM, vous pouvez consulter le site internet, accessible en langue anglaise par le lien suivant : **ms-pml.org**, mis à la disposition des professionnels de santé par le centre médical de VUmc à Amsterdam (par l'équipe du Pr. Mike Wattjes).

Ce site internet* comporte deux parties :

- Une partie théorique définissant la LEMP, sa physiopathologie, et les séquences IRM conseillées dans le suivi des patients traités par TYSABRI® pour une détection précoce de cette infection à l'IRM.
- Une partie interactive et illustrée, permettant aux neurologues et aux radiologues de tester leur interprétation d'images de LEMP à l'IRM, au travers de quelques cas cliniques réels, et d'en visualiser la validation automatisée par les experts du centre.

* indépendant de Biogen

Tableau 3 : caractéristiques de l'IRM à prendre en considération pour le diagnostic différentiel entre SEP et LEMP.

| CARACTÉRISTIQUES | SEP | LEMP |
|--|---|---|
| Localisation des lésions | Lésions focales, périventriculaires ou de la substance blanche profonde. Les lésions concernent toutes les zones du cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière. | Lésions asymétriques, focales ou multifocales. Sous-corticale ou diffuse dans la substance blanche. Substance grise corticale ou profonde, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux moyens. Pas de lésion de LEMP observée au niveau de la moelle épinière ou des nerfs optiques. |
| Formes et limites des lésions | Ovoïde ou en forme de flamme ; limites nettes, présence fréquente d'un œdème périlésionnel. | Forme irrégulière, extensions digitiformes vers le cortex. Bords mal définis vers la substance blanche, avec des limites nettes vers la substance grise. |
| Mode d'extension | Augmentation de taille initiale en plusieurs jours ou semaines et diminution de taille en plusieurs mois. | Augmentation progressive de la taille. |
| Effet de masse | Les lésions larges aiguës peuvent présenter un effet de masse. | Pas d'effet de masse. |
| Séquence pondérée en T2 | Hyperintensité homogène avec œdème en périphérie. | Hyperintensité diffuse, souvent avec un aspect punctiforme microkystique. Nodules périlésionnels à proximité de la lésion primaire (milky way). |
| Séquence pondérée en T1 | Lésions aiguës hypointenses ou isointenses. Intensité du signal croissante avec le temps. | D'isointenses à hypointenses initialement, avec diminution de l'intensité du signal avec le temps. |
| Séquence FLAIR | Hyperintenses, délimitations nettes. | Hyperintenses. Séquence la plus sensible pour la détection de la LEMP. |
| Rehaussement des lésions aiguës | Homogène nodulaire, en forme d'anneau ou d'anneau ouvert, suit la forme et la taille de la lésion. Disparition après 1 à 2 mois. | 43 % des lésions prennent le gadolinium au moment de leur apparition, avec un aspect irrégulier ou nodulaire. Le rehaussement ne suit pas la forme ou la taille de la lésion. Rehaussement amplifié en cas d'IRIS. |
| Séquence de diffusion | Lésions aiguës hyperintenses. Lésions chroniques isointenses. | Lésions aiguës hyperintenses. Permet de distinguer de nouvelles lésions de LEMP dans les régions d'atteinte chronique de la substance blanche. Pas de restriction de la diffusion (ADC). |
| Atrophie | Atrophie diffuse dans la SEP progressive. | Encéphalomalacie et atrophie cérébrale diffuse dans les régions atteintes après LEMP-IRIS. |

Références : Kappos 2011 ; Wattjes et Barkhof 2014, Yousry 2012

2.7.4 Bilan biologique

La détection de l'ADN du virus JC par PCR dans le liquide céphalorachidien confirme le diagnostic de LEMP chez les patients présentant des signes évocateurs de LEMP à l'IRM. Cependant un résultat négatif de la PCR du virus JC ne doit pas exclure un possible diagnostic de LEMP, notamment parce que les petites lésions sont associées à un nombre moindre de copies virales (Wijburg 2018). Il est recommandé de refaire une ponction lombaire si l'ADN du virus JC n'est pas détecté dans le LCR par un laboratoire local ou de référence, y compris si la suspicion de LEMP persiste cliniquement ou à l'IRM.

Une biopsie cérébrale devrait être envisagée afin de détecter le virus JC si l'ADN du virus n'est pas détecté dans le LCR malgré des dosages répétés et plus particulièrement si le test utilisé a une limite de détection (LoD) plus élevée que celle de 11 copies/mL.

L'analyse devra être réalisée par la technique de PCR quantitative en temps réel, de façon à augmenter la sensibilité et la spécificité de détection. **Il est recommandé d'utiliser un test avec une limite de détection (LoD : Limit of Detection) d'au moins 11 copies/mL.** Le choix de ce seuil de détection pour le diagnostic de LEMP se justifie par la survenue de cas de LEMP confirmés chez des patients ayant présenté un faible nombre de copies du virus JC dans le LCR.

Les échantillons de LCR doivent être analysés le plus rapidement possible pour faciliter le diagnostic de LEMP. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est pas en mesure de certifier un laboratoire. Cependant, à sa connaissance, un laboratoire (Unilabs, Copenhague, Danemark) peut réaliser une analyse par PCR en temps réel, spécifique à la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Le test en temps réel réalisé par le laboratoire Unilabs a été initialement développé et validé par le Translational Sciences Department du titulaire de l'AMM puis transmis pour validation et utilisation en pratique clinique à Unilabs.

Les détails concernant la procédure de prélèvement, manipulation et transport des prélèvements peuvent être obtenus en appelant le numéro vert de Biogen France SAS au 0800 84 16 64, ou en adressant un mail à medical.france@biogen.com.

Modalités d'envoi des échantillons au laboratoire Unilabs :

- **Compléter le formulaire de dosage "Test Request Form"**
disponible sur le site <https://stratifyjcv.unilabsweb.com> (accéder au site internet d'Unilabs puis cliquer sur "**Commander**" puis choisir "**CSF JCV DNA Test**", identifiant et mot de passe ne sont pas nécessaires).
- **Faire une copie du formulaire pour le dossier du patient** et adresser l'original avec les cryotubes.
- **Contacteur le transporteur World Courier France** par téléphone au 01 48 63 48 63 et indiquer :
 - le numéro de compte d'Unilabs "**5569**" pour la facturation
 - le nom du **projet "CSF JCV DNA Test"** (correspondant au numéro "2014-C-282")
 - qu'il s'agit d'**échantillons congelés de LCR** (afin que World Courier vienne avec le matériel nécessaire au transport congelé).

Aucun formulaire de douane à compléter, aucun risque de blocage en douane.

2.8 Prise en charge de la LEMP

Reconstitution immunitaire

Les données disponibles suggèrent que le diagnostic précoce de la LEMP est important pour un meilleur pronostic (Clifford 2015 ; Kappos 2019).

Les échanges plasmatiques (PLEX) et/ou l'immunoabsorption (IA) pour une élimination rapide du natalizumab dans le but d'accélérer la reconstitution immunitaire dans le SNC ont été décrits. Cependant, d'après une analyse rétrospective de patients traités par natalizumab, aucune différence n'a été observée sur la survie à 2 ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant bénéficié d'un échange plasmatique (PLEX) et ceux qui n'en ont pas bénéficié (Kappos, 2019). Il est de la responsabilité du médecin de décider de la réalisation d'une PLEX pour traiter la LEMP.

En cas de réalisation d'un échange plasmatique (PLEX) (cf section 2.8.1), une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de détecter précocement un IRIS (voir Section 2.8.1, qui survient chez pratiquement tous les patients traités par PLEX et ce plus rapidement que chez les patients non traités par PLEX. (Carruthers and Berger 2014 ; Clifford 2010).

Antiviraux et autres adjuvants

A ce jour, aucun essai clinique n'a prouvé d'effet bénéfique des agents anti viraux dans la prise en charge de la LEMP. Des données en vie réelle de l'utilisation d'antiviraux, dont la méfloquine, la mirtazapine et le filgrastim dans des cas de LEMP ne permettent pas de recommander ce type de traitement (Kappos, 2019 ; Williamson et Berger, 2017).

2.8.1 Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)

Le syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) survient chez presque tous les patients atteints de LEMP et traités par natalizumab suite à l'arrêt ou l'élimination du médicament. L'IRIS semble être le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez les patients atteints de LEMP, pouvant entraîner de graves complications neurologiques et susceptible d'être fatal. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement adapté de l'inflammation associée doivent être mis en place durant la période de guérison d'une LEMP.

L'IRIS doit être suspecté lorsque les patients ayant une LEMP présentent des signes d'aggravation clinique, habituellement associés, mais pas toujours, à un rehaussement par le gadolinium des lésions de LEMP, avec ou sans effet de masse à l'IRM cérébrale.

L'aggravation clinique est secondaire à une réaction inflammatoire locale avec œdème et peut se manifester par une détérioration des symptômes neurologiques tels qu'une hémiparésie, une ataxie, des troubles de la parole, des troubles visuels, des changements cognitifs ou comportementaux et des convulsions (en fonction de la localisation de l'IRIS). Des conséquences sévères peuvent survenir telles qu'un coma ou le décès.

Bien que l'on puisse s'attendre à une diminution de la charge virale du virus JC dans le LCR au moment de l'apparition de l'IRIS, il est également possible que la charge virale augmente du fait de la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de la libération de virus JC consécutive à la lyse cellulaire observée au cours de l'IRIS.

Il peut s'avérer nécessaire d'instaurer un traitement pour limiter la réaction immunitaire et prévenir les éventuelles conséquences de l'IRIS mais cela peut engager le pronostic vital et nécessiter une prise en charge, si besoin en unité de soins intensifs (Elston et Thacker 2009).

En conséquence, après PLEX ou IA, une surveillance clinique et IRM rapprochée des patients est nécessaire afin de détecter précocement un IRIS.

Le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS sont controversés et il n'existe pas de traitement consensuel. Cependant, il a été récemment suggéré qu'un traitement par corticoïdes pouvait être utile pour traiter l'IRIS, en particulier chez les patients avec un IRIS sévère engageant le pronostic vital (Clifford, 2015). Dans la littérature, les traitements suivants par corticoïdes ont été proposés pour prendre en charge l'IRIS :

- 1) Prednisone orale 1,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines avec une diminution progressive des doses sur 2 mois
- 2) Méthylprednisolone intra-veineuse (1 g/jour pendant 3 à 5 jours) avec relais per os et diminution progressive des doses sur 2 mois (Williamson et Berger, 2017)

Si une aggravation survient lors de la phase de décroissance progressive des doses de corticoïdes et que cette aggravation semble liée à des réactions inflammatoires persistantes ou d'apparition récente, des cures courtes de corticoïdes à fortes doses peuvent être nécessaires.

Un traitement prophylactique par corticoïdes n'est actuellement pas recommandé (Antoniot 2012 ; Scarpazza 2017).

Pour plus d'informations sur le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS, vous pouvez contacter le numéro vert de Biogen France SAS au 0 800 84 16 64, ou adresser un mail à medical.france@biogen.com.

2.9 Pronostic de la LEMP

L'amélioration de la survie après une LEMP sous natalizumab a été associée à un diagnostic de la LEMP chez des patients plus jeunes, à un handicap fonctionnel moindre avant le diagnostic de LEMP, à une charge virale moindre au moment du diagnostic de LEMP et à une atteinte cérébrale plus localisée à l'IRM au moment du diagnostic de LEMP (Dong-Si 2015). De plus, les patients asymptomatiques au moment du diagnostic de la LEMP ont une meilleure survie et un handicap fonctionnel moindre, comparé aux patients symptomatiques au moment du diagnostic de la LEMP (Dong-Si 2014 ; Prosperini 2016). Pour plus de précisions sur la PLEX, voir section 2.8.

LEMP asymptomatique (comparée à la LEMP symptomatique)

Des cas de LEMP asymptomatique, initialement suspectés à l'IRM puis confirmés par la suite par la mise en évidence d'ADN du virus JC dans le LCR, ont été rapportés.

Chez les patients ayant développé une LEMP asymptomatique, le délai entre la suspicion de la LEMP et son diagnostic était plus court que chez les patients ayant présenté une LEMP symptomatique (délai médian : 11 jours *versus* 30 jours). De plus, au moment de la suspicion de la LEMP, les patients ayant une LEMP asymptomatique présentaient des lésions de LEMP plus localisées à l'IRM cérébrale que les patients symptomatiques. La proportion de patients présentant des lésions de LEMP unilobaires à l'IRM était plus importante chez les patients asymptomatiques au moment du diagnostic de LEMP que chez les patients symptomatiques (56,2 % *versus* 36,9 %). A l'inverse, 18,8 % des patients asymptomatiques présentaient des lésions étendues de LEMP à l'IRM contre 40,8 % des patients symptomatiques.

Chez les patients asymptomatiques présentant une LEMP, le taux de survie était également plus élevé que chez les patients symptomatiques (92,2 % *versus* 73,1 %).

2.10 LEMP diagnostiquée après l'arrêt du natalizumab

Des cas de LEMP ayant été rapportés après l'arrêt du traitement par natalizumab. Les patients et les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis de tout nouveau signe ou symptôme pouvant évoquer une LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement. Le risque de LEMP associé à certains traitements de fond de la SEP doit être pris en considération.

Au 7 août 2020, 102 cas confirmés de LEMP ont été signalés chez des patients pour lesquels l'apparition de la LEMP s'est produite plus de quatre semaines après la dernière perfusion de natalizumab. Parmi les 102 cas pour lesquels le délai entre la dernière perfusion et l'apparition de la LEMP est connu, la majorité des cas (80,0 %) s'est produite avant ou dans les trois mois suivant la dernière perfusion, et 101 cas (99 %) se sont produits dans les six mois suivant la dernière perfusion.

3. CONDUITE ÉDUCATIVE

Du fait de l'augmentation du risque de LEMP avec la durée du traitement, les bénéfices et les risques du traitement doivent être réévalués par le neurologue et son patient. Après 24 mois de traitement, le patient doit être à nouveau informé des risques de LEMP liés au traitement par natalizumab. Les patients et leur entourage doivent être informés du fait que des cas de LEMP sont survenus dans les 6 mois suivant la dernière perfusion de natalizumab. Dans ce cas, le même protocole de surveillance doit être poursuivi pendant environ six mois après l'arrêt du traitement par natalizumab.

Les patients doivent également être informés du risque accru d'infections opportunistes.

3.1 Information des patients concernant le rapport bénéfices/risques

La notice d'information destinée au patient (Notice) présente dans chaque conditionnement de natalizumab explique les bénéfices et les risques du traitement dans un langage conçu spécifiquement pour être compréhensible par les patients (ce qui a été confirmé par un test de lisibilité effectué par les patients souffrant de SEP). Un exemplaire de la Notice est fourni dans ce document (Annexe 2) afin que le médecin puisse se familiariser avec elle avant de donner des conseils aux patients et à leur entourage proche sur le traitement par natalizumab.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement de façon prolongée, particulièrement lors des premiers mois de traitement.

Les médecins doivent informer les femmes enceintes sur les bénéfices et les risques du traitement par natalizumab au cours de la grossesse, en tenant compte de leur état clinique. L'évaluation du rapport bénéfices/risques chez la femme enceinte doit intégrer la reprise possible de l'activité de la maladie à l'arrêt du natalizumab et la surveillance nécessaire des nouveau-nés (en cas de traitement par natalizumab lors du troisième trimestre de la grossesse) en raison de la possible apparition d'anomalies hématologiques.

Les formulaires d'information au moment de l'instauration, de la poursuite (à 2 ans) et de l'arrêt du traitement sont fournis en annexes 5, 6 et 7. Ils doivent être présentés et donnés aux patients pour s'assurer qu'ils sont bien informés du risque de LEMP. Ces documents sont à signer par le patient. Un exemplaire est à remettre au patient et un exemplaire est à consigner dans le dossier médical du patient.

3.2 Carte patient

Une carte patient spécifique doit être remise aux patients (annexe 3), pour qu'ils la complètent et la conservent avec eux.

Les patients, leur entourage ainsi que le personnel soignant doivent être informés des renseignements figurant sur cette carte patient. Celle-ci inclut une recommandation au patient de garder cette carte pour une période de 6 mois après la dernière dose de natalizumab, car des signes et des symptômes évocateurs d'infections opportunistes, dont la LEMP (par exemple : modification de l'humeur, du comportement, trous de mémoire, faiblesse motrice, difficultés d'élocution ou de communication) peuvent survenir dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients et leur entourage doivent signaler toute modification suspecte de l'état neurologique du patient durant cette période.

La carte comporte un espace destiné aux coordonnées du médecin à contacter en cas de problème. Il incombe au médecin traitant de remplir cette partie de la carte avant de la remettre au patient.

Des cartes patient sont incluses dans le matériel destiné au médecin. D'autres cartes peuvent être commandées auprès du numéro vert de Biogen France SAS, au 0800 84 16 64.

3.3 Formulaires de traitement

Les formulaires de traitement (voir Annexes 5, 6 et 7) sont inclus dans le présent Guide. Il est possible de commander des formulaires supplémentaires en contactant Biogen France. Les coordonnées sont indiquées dans ce Guide.

4. RÉFÉRENCES

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, *et al.* JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014; 83 (8): 727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, *et al.* Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012; 79 (23): 2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, *et al.* PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013; 80 (15): 1430-8.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7 (5): 227-31.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, *et al.* Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (2): 299-304. Epub 2013/11/30.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3 (4): 419-30. Epub 2014/02/08.
- Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, *et al.* Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015; 21 (6): 632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, *et al.* Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (4): 438-446.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, *et al.* Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015; 21 (6): 637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, *et al.* Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1 (10): 755-64. Epub 2014/10/09.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009; 20 (4): 221-4.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, *et al.* MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014; 82 (17): 1491-8. Epub 2014/03/28.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, *et al.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.
- Kappos L, Bates D, Edan G, *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (8): 745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, *et al.* Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.
- Lee P, Plavina T, Castro A, *et al.* A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013; 57 (2): 141-6.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, *et al.* Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017; 44 (3): 263-275. Epub 2017/03/01.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, *et al.* Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, *et al.* Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, *et al.* To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017; 82 (5): 697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, *et al.* Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019: 1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, *et al.* JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013; 74 (4): 622-6. Epub 2013/09/16.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27 (3): 260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, *et al.* Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11 (10): 597-606. Epub 2015/09/15.

Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, *et al.* Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (7): 827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics.* 2017; 14 (4): 961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, *et al.* Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol.* 2015; 77 (4): 560-70. Epub 2015/03/06.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, *et al.* Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 24: 113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, *et al.* Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006; 354 (9): 924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, *et al.* Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012; 72 (5): 779-87.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, *et al.* Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

Les mentions obligatoires et les Avis de la Commission de la Transparence les plus récents sont disponibles via le site www.biogen.fr.

Vous pouvez trouver des informations complémentaires concernant le traitement de vos données personnelles en allant sur https://www.biogen.fr/fr_FR/privacy-policy.html et en cliquant sur "Politique de confidentialité – Professionnels de santé".

Conformément à la "Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments", vous pouvez nous faire connaître votre appréciation sur la Qualité de notre Visite Promotionnelle en écrivant à qualite.visitemedicale@biogen.com.

Biogen France SAS s'engage à respecter la "Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et son référentiel. Dans ce cadre, elle applique les règles déontologiques correspondantes dans toutes ses activités. Ces règles sont disponibles auprès de votre interlocuteur de Biogen France et sur notre site internet www.biogen.fr.

5. ANNEXES

Annexe 1. Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)

Tysabri 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Tysabri 150 mg, solution injectable

Annexe 2. Notices d'information destinées au patient (Notices)

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion

Tysabri 150 mg, solution injectable

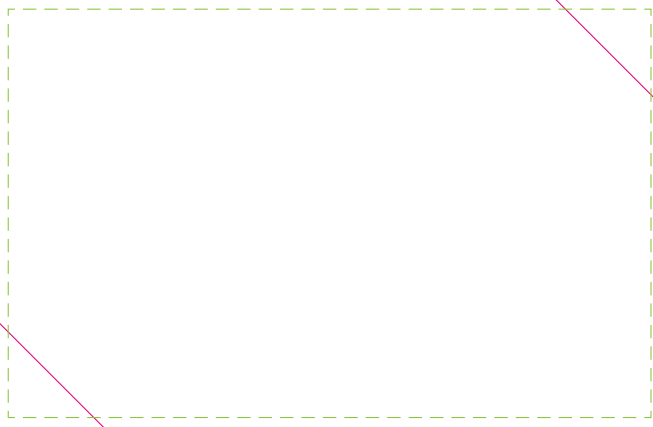
Annexe 3. Carte patient

Annexe 4. Formulaire Cerfa de déclaration d'effet indésirable

Annexe 5. Formulaire destiné à l'information du patient au moment de l'instauration de traitement par TYSABRI®

Annexe 6. Formulaire destiné à l'information du patient après 2 ans de traitement par TYSABRI®

Annexe 7. Formulaire destiné à l'information du patient à l'arrêt du traitement par TYSABRI®



NOTICE

Tysabri 150 mg

solution injectable en seringue préremplie



NOTICE

Tysabri 300 mg

solution à diluer pour perfusion



www.biogen.fr

0 800 84 16 64 Service & appel gratuits

Biogen France SAS

Tour CBX – 1 Passerelle des Reflets

92913 Paris La Défense Cedex – France

SAS au capital de 40 000 Euros – RCS Nanterre 398410126