

Zoug, septembre 2016

COMMUNICATION IMPORTANTE

TYSABRI® (natalizumab, 300 mg de solution concentrée à diluer pour perfusion)

TYSABRI®: Mise à jour des mesures destinées à minimiser le risque de LEMP

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Biogen Switzerland SA souhaite vous informer des derniers développements concernant les principales mesures à prendre pour minimiser le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par TYSABRI®. De nouvelles mesures importantes peuvent principalement contribuer à reconnaître une LEMP précocement afin d'améliorer l'issue de la maladie des personnes touchées par la LEMP.

Résumé

- **Des études récentes suggèrent que:**
 - **une LEMP asymptomatique au moment du diagnostic peut être reconnue plus précocement à l'IRM et qu'elle est associée à un pronostic plus favorable,**
 - **une fréquence plus élevée des contrôles IRM (par ex. tous les 3 à 6 mois) doit être prise en considération chez les patients à risque accru de LEMP.**
- **Les taux d'anticorps anti-JCV (index d'anticorps anti-JCV) sont corrélés avec le risque de LEMP chez les patients positifs aux anticorps anti-JCV et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur au préalable.**
 - **D'après les données actuelles, le risque de LEMP chez les patients traités durant plus de 2 ans par TYSABRI® est inférieur à 1 cas pour 1000 patients avec un index $\leq 0,9$; le risque de LEMP est par contre considérablement augmenté en présence d'un index supérieur à 1,5.**
- **Le risque de LEMP est augmenté chez les patients:**
 - **positifs aux anticorps anti-JCV, dont le traitement par TYSABRI® dure depuis plus de 2 ans et ayant reçu de traitement immunosuppresseur préalable ou**
 - **dont l'index d'anticorps anti-JCV est supérieur à 1,5, dont le traitement par TYSABRI® dure depuis plus de 2 ans et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur préalable.**
- **Chez les patients avec index d'anticorps anti-JCV faible et sans traitement immunosuppresseur préalable, l'index d'anticorps anti-JCV doit être contrôlé à intervalles réguliers.**

Les documents de formation (dossier d'introduction TYSABRI®) contenant d'autres recommandations détaillées vous seront envoyés séparément. Un résumé se trouve à l'annexe 1.

Informations contextuelles

L'algorithme mis à jour pour l'évaluation du risque de LEMP chez les patients traités par TYSABRI® est basé sur les résultats de plusieurs études cliniques de plus grande envergure et contient désormais des informations relatives aux patients n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur préalable sur la relation entre l'index d'anticorps anti-JCV et le risque de LEMP:

Statut en anticorps anti-JCV					
Statut en anticorps négatif*					
0.1/1 000 patients					
Statut en anticorps positif**					
Durée du traitement par TYSABRI®	Fréquence estimée des LEMP pour 1 000 patients				
	Patients sans traitement immunosuppresseur préalable***				Patients avec traitement immunosuppresseur préalable
	Index d'anticorps inconnu	Index d'anticorps ≤ 0.9	Index d'anticorps > 0.9 ≤ 1.5	Index d'anticorps > 1.5	
1 - 12 mois	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13 - 25 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
60 - 72 mois	6	0.6	3	10	6

* L'estimation du risque de LEMP chez les patients négatifs aux anticorps anti-JCV est basée sur des données post-commercialisation venant d'environ 125 000 patients traités par TYSABRI®.

** L'estimation du risque de LEMP chez les patients positifs aux anticorps anti-JCV est basée sur la cohorte combinée de 21 696 patients inclus dans 3 études observationnelles et un essai clinique.

*** Les 5 immunosuppresseurs suivants étaient les substances les plus souvent utilisées durant ces études: mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate.

Recommandations à l'intention des professionnels de santé

Le document «Information destinée au médecin et directives pour la prise en charge» contient des données détaillées sur le diagnostic, la stratification du risque et le traitement de la LEMP et est mis à jour avec l'estimation du risque de LEMP. La fiche d'information pour le début, la poursuite et l'arrêt du traitement, ainsi que le passeport du patient sont également mis à jour. L'information professionnelle et l'information pour les patients sont mises à jour et publiées sur le site Internet de Swissmedic www.swissmedicinfo.ch.

Personne de contact firme

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'autres informations sur l'utilisation du produit, veuillez prendre contact avec Biogen Switzerland SA, Dr méd. David Spitzmüller, Medical Affairs Manager, par téléphone au +41 41 728 64 22 (direct) ou au +41 41 728 74 44 (centrale) ou par la messagerie électronique à l'adresse switzerland.medinfo@biogen.com.

Annnonce d'effets indésirables

Pour annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI), Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Le système de vigilance électronique (Electronic Vigilance System (EIVIS)) permet d'annoncer les EI directement (toutes les informations requises se trouvent à l'adresse Internet de Swissmedic www.swissmedic.ch → Surveillance du marché → Pharmacovigilance).

Meilleures salutations

Biogen Switzerland SA

Simone Rey-Riek
Head Medical Affairs

Dr Lea La Bella
Head Regulatory Affairs

Annexe 1

Les mesures suivantes sont recommandées pour minimiser le risque de LEMP:

- **Avant le début du traitement par TYSABRI®:**

- Informez les patients et leurs soignants sur le risque de LEMP en vous appuyant sur la fiche d'information prévue à cet effet.
- Informez-les sur les possibles symptômes cliniques initiaux auxquels ils doivent être attentifs et demandez leur impérativement de s'annoncer immédiatement auprès de vous en cas de signes ou de symptômes suspects.
- Effectuez un test visant à rechercher les anticorps anti-JCV avant de commencer le traitement, afin d'améliorer la stratification du risque de LEMP. Une IRM récente (en principe ne datant pas de plus que 3 mois) doit être disponible avant de commencer le traitement, pour servir d'examen de référence.

- **Pendant le traitement par TYSABRI®:**

- Contrôlez les patients cliniquement à intervalles réguliers pour dépister les signes et les symptômes d'un éventuel nouveau trouble fonctionnel neurologique (par ex. symptômes moteurs, cognitifs ou psychiatriques).
- Faites au moins une fois par année pendant toute la durée du traitement un examen IRM complet du cerveau.
- Pensez à la LEMP dans le diagnostic différentiel des patients présentant de nouveaux symptômes neurologiques et/ou lésions cérébrales à l'IRM. N'oubliez pas que des cas de LEMP asymptomatique ont été rapportés sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN JCV dans le LCR.
- Vérifiez le statut des anticorps anti-JCV tous les 6 mois chez les patients négatifs aux anticorps anti-JCV. Les patients avec un index bas et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur préalable doivent aussi être retestés tous les 6 mois à partir d'une durée de traitement de 2 ans.
- Une fois que 2 ans de traitement se sont écoulés, informez une nouvelle fois les patients sur le risque de LEMP sous TYSABRI®.

Pour les patients à haut risque de LEMP:

Des IRM crânio-cérébrales plus fréquentes à protocole abrégé (comprenant des séquences FLAIR, pondérées T2 et en diffusion) visant à exclure une LEMP (par ex. tous les 3 à 6 mois) doivent être envisagées: un diagnostic plus précoce d'une LEMP chez les patients asymptomatiques est associé à un meilleur pronostic de la maladie.

- En cas de suspicion de LEMP, le protocole IRM doit être élargi par une séquence T1 avec renforcement par produit de contraste. La présence d'ADN JCV doit aussi être testée dans le LCR par PCR ultrasensible.
- Une participation exclusive de la substance grise, notamment chez des patients ayant des lésions de petite taille, a été occasionnellement observée dans les IRM de contrôle.

En cas de suspicion de LEMP à un moment quelconque:

- Suspendez immédiatement le traitement par TYSABRI® et procédez aux investigations appropriées jusqu'à l'exclusion définitive d'une LEMP.
- **Après l'arrêt de TYSABRI®:**
 - Conseillez à vos patients et à leurs soignants de poursuivre leur surveillance en matière de risque de LEMP jusqu'à 6 mois après la dernière dose de TYSABRI®.
 - Le protocole de surveillance IRM existant doit être maintenu durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement car des cas de LEMP ont encore été rapportés durant ce laps de temps.