



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament TYSABRI de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament TYSABRI (RMA version 01/2026).

TYSABRI (NATALIZUMAB)

TYSABRI étant un médicament biologique, les professionnels de santé doivent signaler les effets indésirables par nom commercial et numéro de lot.

Informations destinées aux médecins et lignes directrices de traitement pour les patients atteints de sclérose en plaques sous traitement par TYSABRI (voie IV et SC).

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

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire et/ou d'utiliser TYSABRI.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique "Chercher des informations sur un médicament autorisé".

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente dans les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) 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.

CONTENU EN BELGIQUE

1. INTRODUCTION	5
2. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE	5
2.1. Étiologie et épidémiologie	5
2.2. Pathologie	5
2.3. La LEMP chez les patients traités par natalizumab	6
2.4. Facteurs de risque de LEMP	6
2.5. Allongement de l'intervalle d'administration pour diminuer le risque de LEMP	8
2.6. Recommandations pour la surveillance du patient	9
2.7. Diagnostic de la LEMP	10
2.8. Traitement de la LEMP	13
2.9. Pronostic de LEMP	14
2.10. LEMP diagnostiquée après l'arrêt du natalizumab	14
3. INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS	14
3.1. Informer des patients sur les bénéfices et les risques	14
3.2. Carte de mises en garde destinée aux patients	15
3.3. Formulaires de traitement	15
3.4. Liste de contrôle pré-administration	15
4. NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES	15
5. REGISTRE OU AUTRE SYSTÈME DE SURVEILLANCE RELATIF À TYSABRI EN BELGIQUE (PAS APPLICABLE AU LUXEMBOURG)	15
6. LISTE DES ABRÉVIATIONS	16
7. RÉFÉRENCES	16
8. ANNEXES	18
Appendice 1. Résumé des caractéristiques du produit	18
Appendice 2. Notice	18
Appendice 3. Carte de mises en garde destinée aux patients	18
Appendice 4. Formulaire d'instauration du traitement , formulaire de poursuite du traitement, formulaire d'arrêt du traitement	18
Appendice 5. Liste de contrôle pré-administration	18

1. INTRODUCTION

Ce matériel a été élaboré pour les médecins qui instaurent et surveillent le traitement des patients par TYSABRI (natalizumab) conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, afin de garantir son utilisation sûre et efficace. Il contient des informations à utiliser conjointement avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de TYSABRI (Appendice 1) et est soutenu par le formulaire d'initiation de traitement, le formulaire de continuation de traitement et le formulaire de discontinuation de traitement (Appendice 4). Ce guide fournit des mesures supplémentaires de minimisation des risques ; pour des directives primordiales, veuillez consulter le RCP.

Le paquet du médecin comprend également une copie de la notice et de la carte de mises en garde destinée aux patients (Appendice 2 et Appendice 3).

Il est recommandé aux médecins qui instaurent et surveillent le traitement par natalizumab de partager les sections pertinentes de ce document avec les radiologues impliqués dans le diagnostic différentiel de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Il est recommandé aux médecins instaurant et surveillant un traitement par natalizumab de partager les sections pertinentes de ce document avec les professionnels de santé impliqués dans l'administration de natalizumab (IV, SC).

Il est recommandé aux médecins instaurant et surveillant un traitement par natalizumab de partager la liste de contrôle pré-administration (annexe 5) avec le professionnel de santé qui administre natalizumab SC en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile). La liste de contrôle pré-administration doit également être remise aux patients en cas d'auto-administration ou d'administration par un aidant. Avant l'administration de chaque dose, la liste de contrôle pré-administration doit être passée en revue pour chaque patient par le professionnel de santé qui administre natalizumab en dehors du cadre hospitalier et par les patients et aidants qui administrent natalizumab.

Ce guide s'adresse en premier lieu à la LEMP qui est actuellement l'effet secondaire le plus important chez les patients sous traitement par natalizumab.

2. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

Les médecins qui instaurent et surveillent le traitement par natalizumab, les radiologues impliqués dans le diagnostic différentiel de la LEMP, les professionnels de santé impliqués dans l'administration de natalizumab en dehors du cadre hospitalier et les patients ou aidants qui administrent natalizumab, doivent être conscients des infections opportunistes, notamment de la LEMP, qui peuvent survenir au cours du traitement par natalizumab. Une infection opportuniste est une infection provoquée par un organisme qui ne cause habituellement pas de maladie, ou qui seulement cause une maladie légère ou spontanément résolutive, par exemple la candidose œsophagienne, les infections à mycobactéries et les infections virales disséminées.

Des cas de LEMP ont été observés chez des patients sous traitement par natalizumab et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de natalizumab. Les patients et leurs soignants doivent être informés des symptômes précoces pouvant indiquer une LEMP et continuer à faire preuve de vigilance pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après l'arrêt du traitement (voir la section 3.2, Appendice 3 and Appendice 4).

Si une infection opportuniste est suspectée, le traitement par natalizumab doit être suspendu jusqu'à pouvoir l'exclure par le biais d'examen approfondis.

2.1. Étiologie et épidémiologie

La LEMP est une maladie neurodégénérative du SNC subaiguë qui se développe progressivement et est causée par le virus de John Cunningham (VJC). Des cas ont été rapportés à la suite d'un traitement par immunosuppresseurs (IS) chez des patients atteints d'affections auto-immunes et chez des patients ayant subi une transplantation d'organe.

La LEMP influence la substance blanche sous-corticale et est causée par la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain. Il est estimé que l'infection initiale par le virus JC survient pendant l'enfance, et qu'ensuite, le virus persiste principalement dans les reins. L'infection par le virus archétype ne provoque pas la maladie. Cependant, des mutations dans la région non codante, puis dans la région codante pour la protéine de capsid de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral sont suspectées de conduire à une forme pathogène qui peut pénétrer dans le cerveau et infecter le SNC. Lorsqu'il est associé à un système immunitaire compromis, une réactivation de ce virus neurotrope peut se produire, entraînant une LEMP.

Une étude de séroprévalence utilisant un test en deux étapes STRATIFY-JCV (virus de John Cunningham) pour détecter les anticorps antiviral-JC, réalisée chez plus de 6 000 patients atteints de SEP, a montré que la prévalence d'anticorps antiviral-JC s'élève à environ 55%. La prévalence d'anticorps antiviral-JC dans l'Union Européenne (UE) a été signalée comme appartenant à l'intervalle 48,8% - 69,5% au cours d'une étude transversale sur des patients atteints de SEP quel que soit leur traitement (Bozic 2014). Dans la population atteinte de SEP, la prévalence de ces anticorps augmentait avec l'âge et s'est avérée moins élevée chez les femmes que chez les hommes, dans toutes les cohortes de la population étudiée. Ces résultats concordent avec ceux mentionnés dans la littérature concernant des tests similaires réalisés chez des adultes en bonne santé (Bozic 2014). En général la prévalence d'anticorps antiviral-JC ne semble pas être influencée des facteurs de risques connus tels que l'utilisation antérieure d'IS, l'exposition antérieure au natalizumab ou la poursuite de l'exposition au natalizumab.

2.2. Pathologie

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes, entraînant une destruction étendue de la myéline. Des lésions microscopiques se développent dans la substance blanche sous-corticale, augmentent en taille et peuvent s'assembler pour former un aspect caractéristique à l'examen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Outre les oligodendrocytes, le virus JC peut également infecter les neurones que sont les cellules granulaires du cervelet, provoquant une neuronopathie des cellules granulaires (NCG) due au virus JC. La neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC est associée à des mutations au niveau de la région C terminale du gène VP1 du virus JC, qui code pour la principale protéine de la capsid. La neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC peut survenir isolément ou en combinaison avec la LEMP. De très rares cas de neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC ont été signalés chez des patients recevant du natalizumab (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013).

2.3. La LEMP chez les patients traités par natalizumab

La LEMP est une infection peu fréquente mais grave qui a été associée au traitement par natalizumab. Au cours des vastes études préalables à l'autorisation de mise sur le marché, deux cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de SEP ; par ailleurs, une évaluation de sécurité complète a encore révélé un cas additionnel chez un patient atteint de la maladie de Crohn qui participait à une étude clinique (Yousry, 2006). Des patients atteints de LEMP confirmée dans le contexte postérieur à la mise sur le marché sont suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois après le diagnostic. Au 7 août 2020, 112 des 839 cas confirmés de LEMP (13,3 %) étaient asymptomatiques (la nature asymptomatique étant définie comme l'absence au moment du diagnostic de LEMP de nouveaux symptômes visibles imputables à la LEMP). Le taux de survie était plus élevé chez les patients asymptomatiques (92,0 %) que chez les patients qui étaient symptomatiques au moment du diagnostic (73,0 %). Deux mécanismes généraux expliquant l'association entre le traitement par natalizumab et la LEMP ont été proposés. Le premier est que l'inhibition de l'interaction de l'intégrine $\alpha 4$ avec son récepteur diminue la circulation des lymphocytes et que la diminution de l'immunosurveillance en résultant permet l'activation d'une infection latente dans le système nerveux. Le second mécanisme proposé est lié à l'observation que la suppression de l'interaction de l'intégrine $\alpha 4$ entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes B et de cellules progénitrices immatures libérés à partir de la moelle osseuse. Ces deux populations cellulaires peuvent être des réservoirs du JCV latent (Chalkias, 2014 ; Frohman, 2014 ; Monaco, 1996 ; Warnke, 2011).

2.4. Facteurs de risque de LEMP



Toutes les données disponibles pour caractériser le risque de LEMP sont liées à la voie d'administration par intraveineuse. En tenant compte des profils pharmacodynamiques, on suppose les mêmes risques et facteurs de risque pertinents de la LEMP pour les différentes voies d'administration. Les facteurs de risque suivants ont été associés au développement d'une LEMP durant le traitement par natalizumab :

- **Présence d'anticorps antiviral-JC dans le sang ou le sérum.** L'infection par le JCV provoque le développement d'anticorps anti-JCV qui sont détectables dans le sang ou le sérum. Les patients positifs pour les anticorps antiviral-JC présentent un risque accru de LEMP par rapport à ceux qui sont négatifs pour les anticorps antiviral-JC. Toutefois, la LEMP ne touche qu'une minorité des patients positifs pour les anticorps antiviral-JC, car une infection par le JCV n'est que l'une des causes possibles de la survenue d'une LEMP. Le test de détection des anticorps antiviral-JC (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) est particulièrement utile pour évaluer le risque de LEMP lorsqu'un résultat de test positif est obtenu en association avec les deux autres facteurs de risque suivants :
- **Durée du traitement.** Le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement par natalizumab, surtout après 2 ans.
- **Traitement antérieur par immunosuppresseurs (IS).** Les patients traités par IS avant leur traitement par natalizumab sont également exposés à un risque accru de LEMP.



Les patients qui cumulent les 3 facteurs de risque pour la LEMP (à savoir les patients qui sont positifs pour les anticorps antiviral-JC et traités par natalizumab pendant plus de 2 ans, ayant suivi un traitement antérieur par IS) présentent un risque plus élevé de LEMP. Chez les patients qui présentent des anticorps antiviral-JC, qui sont traités par natalizumab et qui n'ont pas suivi de traitement par IS auparavant, le niveau de la réponse des anticorps antiviral-JC (indice) peut être mis en corrélation avec le risque de développer une LEMP (c.-à-d., le risque est plus élevé chez les patients qui ont un indice d'anticorps élevé par rapport à ceux qui ont un indice faible). Les données probantes actuellement disponibles donnent à entendre que le risque de développer une LEMP est faible à un indice inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients qui ont été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans.

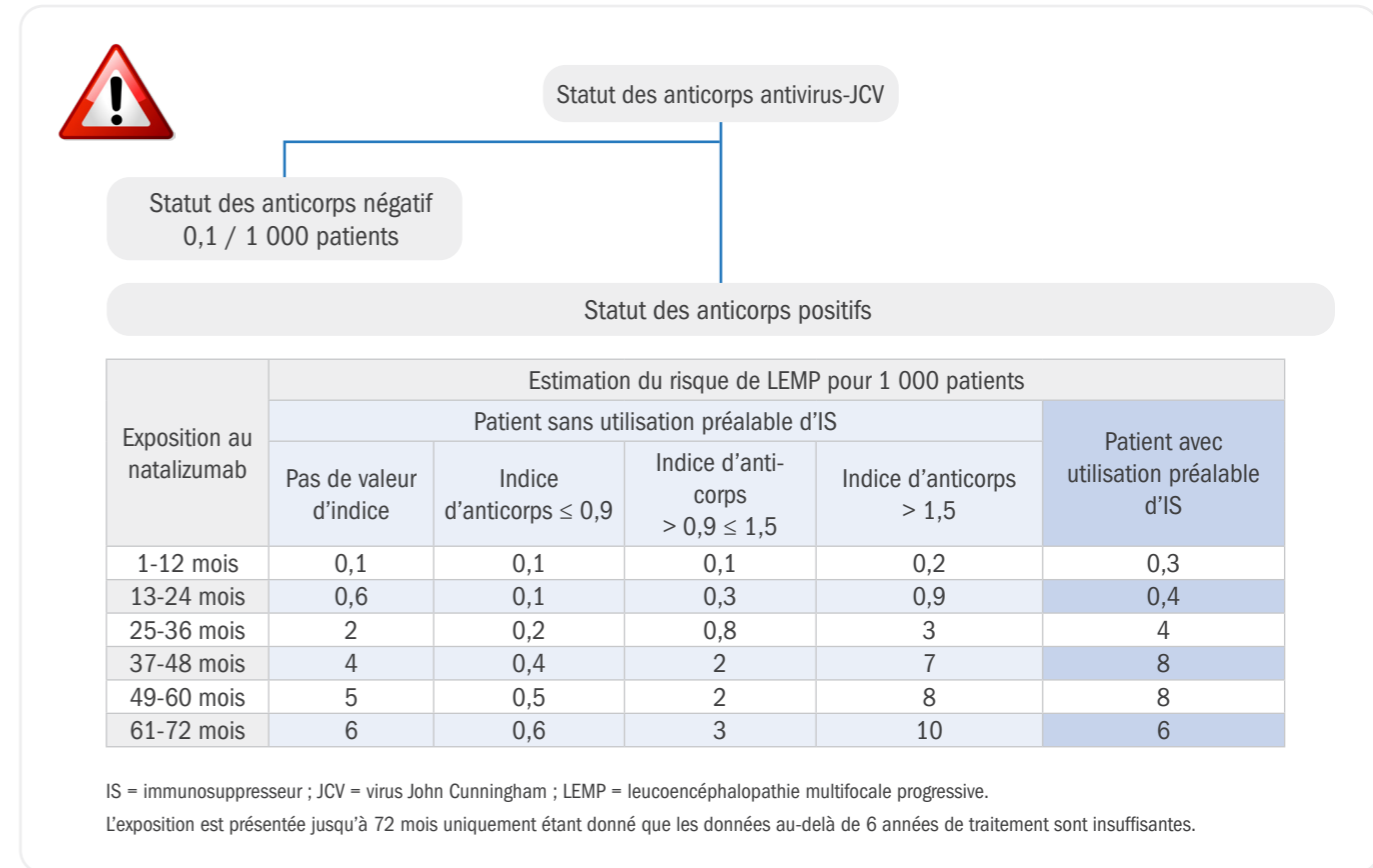
Qu'il y ait présence ou non de facteurs de risque de développer une LEMP, une vigilance clinique soutenue doit être maintenue chez tous les patients traités par natalizumab et pendant une période de 6 mois après l'interruption du traitement.

L'algorithme d'estimation du risque de LEMP (Figure 1) présente le risque de développer une LEMP en fonction du statut des anticorps antiviral-JC, utilisation ou non d'IS auparavant et la durée du traitement par natalizumab (par année de traitement) et il permet de stratifier le risque en fonction de la valeur de l'indice le cas échéant.

- **Pour les patients qui ne présentent pas d'anticorps antiviral-JC :** les estimations du risque de développer une LEMP sont basées sur des données provenant d'environ 125 000 patients exposés au natalizumab chez lesquels l'incidence estimée de développer une LEMP pour les patients n'ayant pas d'anticorps antiviral-JC est de 0,1/1 000. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps antiviral-JC 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.
- **Pour les patients qui présentent des anticorps antiviral-JC** les estimations du risque ont été calculées en utilisant la méthode de la Table de Survie sur les cohortes regroupées de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA. Les estimations du risque en utilisant la méthode de la Table de Survie sont prospectives sur 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 de LEMP estimé pour l'année suivante chez les patients traités par natalizumab pendant 24 mois. La longueur du traitement pour chaque patient particulier prend en considération les abandons (par ex. arrêt du traitement). Un indice d'anticorps antiviral-JC est associé à un risque accru de LEMP.
- **Pour les patients présentant des anticorps antiviral-JC ayant suivi un traitement par IS auparavant :** ces patients présentent un risque accru de développer une LEMP, puisque l'utilisation préalable d'IS est reconnue comme un facteur de risque indépendant de LEMP. Les estimations du risque de LEMP pour cette population de patients sont issues de données provenant d'études cliniques sur le natalizumab dont l'utilisation préalable d'IS comprenait les 5 traitements IS suivants : mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil. Le mécanisme exact de l'utilisation antérieure de ces 5 traitements IS qui provoque une augmentation du risque de développement d'une LEMP pendant le traitement au natalizumab reste inconnu. Chez les patients ayant utilisé d'IS auparavant, les données actuelles ne permettent pas d'établir une association entre un indice plus élevé et le risque de LEMP. Les raisons biologiques sous-jacentes de cet effet restent inconnues. Une stratification plus en détail du risque de développement d'une LEMP par un intervalle d'indice d'anticorps antiviral-JC pour les patients n'ayant pas suivi de traitement par IS auparavant a été établie à partir de la combinaison du risque annuel total et de la distribution de l'indice d'anticorps.

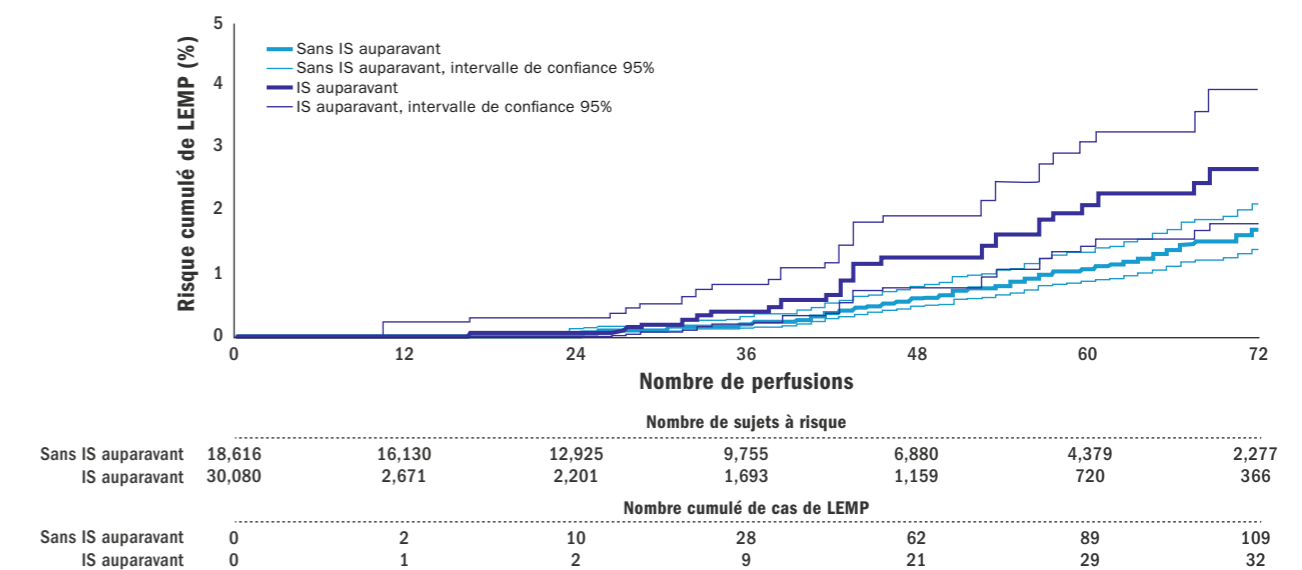
¹. DXSELECT est une marque déposée de DiaSorin S.p.A.

Figure 1 : Algorithme d'estimation du risque de LEMP



De plus, certains médecins trouveront utile la courbe de Kaplan Meier (KM) pour visualiser une représentation du risque cumulé de LEMP au cours du temps à l'aide d'une analyse de la durée de temps avant l'occurrence des événements (Figure 2). Sur la courbe KM, les estimations du risque de LEMP en un point de temps donné représentent le total du risque cumulé jusqu'à ce point de temps (par exemple, au point de temps "48 mois", l'estimation du risque sur la courbe KM représente le total du risque jusqu'à ce point de "48 mois" et pas uniquement le risque entre le point "24 mois" et le point "48 mois"). Comme pour la Figure 1, les données provenant de ces analyses sont également issues d'une cohorte regroupée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA ; elles prennent également en compte la longueur du traitement pour chaque patient particulier d'une telle manière que les abandons sont pris en considération (par ex. arrêt du traitement).

Figure 2: Le risque cumulé de LEMP au cours du temps pour les patients présentant d'anticorps antiviral-JC est stratifié en fonction de l'utilisation préalable d'IS



IS = immunosuppresseur ; JCV = virus John Cunningham ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.
Note : nombre de cas de LEMP après 72 perfusions : Sans utilisation d'IS antérieure = 11, utilisation d'IS antérieure = 4.
Chez les patients pour lesquels les données relatives au statut des anticorps antiviral-JC et/ou 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 spécifiée pour des imputations multiples.
(b) Nombre cumulé de cas de LEMP à la fin de la période spécifiée.
Source : TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/FTTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5. Allongement de l'intervalle d'administration pour diminuer le risque de LEMP

Il doit être noté que l'intervalle posologique standard (standard interval dosing, SID) pour le natalizumab est une dose de 300 mg administrée une fois toutes les 4 semaines (Q4W).

L'analyse des patients présentant des anticorps antivirus-JC traités aux États-Unis (programme de prescription TOUCH) illustre qu'il existe une réduction significative du risque de LEMP associée chez les patients présentant des anticorps antivirus-JC traités avec un intervalle d'administration de natalizumab d'approximativement 6 semaines (Q6W), appelé administration à intervalle prolongé (extended interval dosing, EID), par rapport à la posologie approuvée, c'est-à-dire toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP [Propriétés pharmacodynamiques]). Conformément à la rubrique 4.4 du RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), un allongement de l'intervalle d'administration du natalizumab doit être effectué avec prudence, car l'efficacité de ce schéma posologique n'a pas été démontrée et que le rapport bénéfice/risque associé n'est pas connu.

L'étude 101MS329 (NOVA, numéro EudraCT : 2018-002145-11), partie 1, a montré que le profil de sécurité observé dans le groupe recevant TYSABRI 300 mg par voie IV toutes les six semaines (Q6S) était comparable à celui observé dans le groupe recevant TYSABRI 300 mg par voie IV toutes les quatre semaines (Q4S). Il n'a pas été identifié de donnée nouvelle de tolérance pendant cette étude, sachant que cette étude n'a pas été conçue pour fournir des informations sur des événements peu fréquents tels que la LEMP. Il convient de noter qu'un événement de LEMP asymptomatique a été rapporté dans le groupe Q6S. Ce patient présentait des facteurs de risque supplémentaires (index d'anticorps anti-JCV > 1,5 et plus de 2 ans de traitement par natalizumab) (Foley 2022).

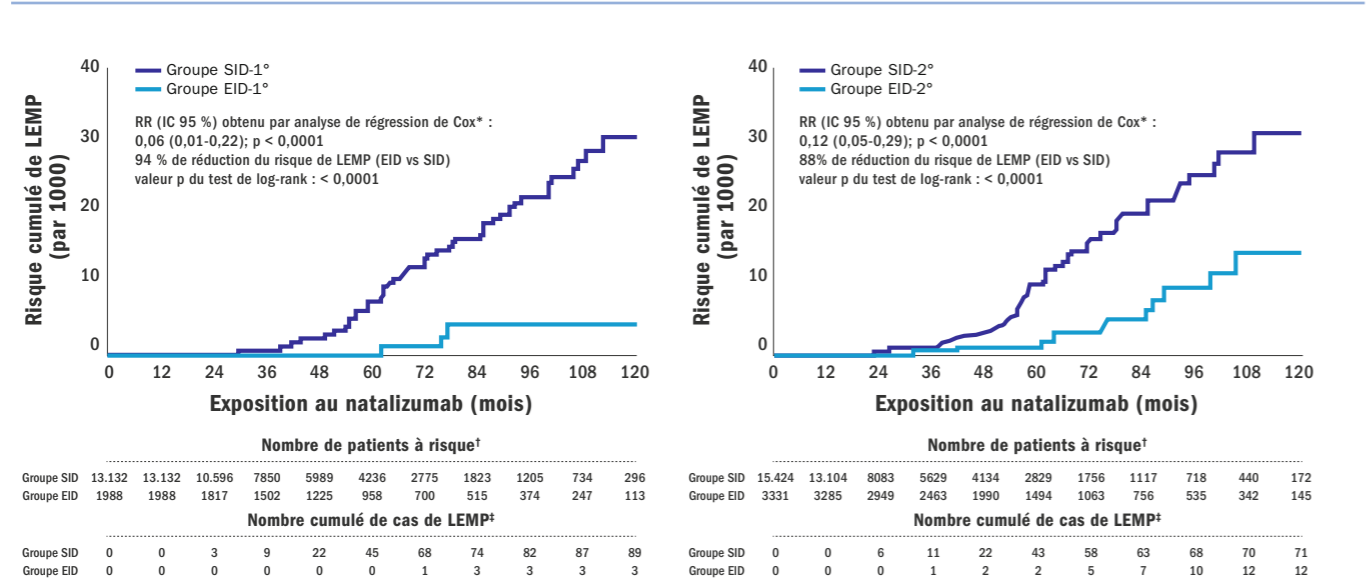
Toutes les informations disponibles à ce jour sur l'efficacité et l'innocuité de l'EID sont tirées de l'examen de la voie d'administration par intraveineuse. Il n'existe aucune donnée disponible quant à la sécurité ou l'efficacité de l'EID par la voie d'administration sous-cutanée ; les bénéfices ni les risques de l'EID sous-cutané n'ont pas conséquent pas été établis.

Résumé des résultats de données en vie réelle sur l'administration à intervalle prolongé

En 2017, une analyse rétrospective préspecifiée de patients présentant des anticorps antivirus-JC traités par natalizumab aux États-Unis (EU) a été conduite afin de comparer le risque de LEMP entre les patients traités selon le SID et ceux traités par l'EID. Trois analyses distinctes de l'EID par rapport à l'intervalle posologique standard ont été menées. Chaque analyse représentait un scénario différent de pratique clinique en vie réelle d'allongement de l'intervalle entre les doses. Les analyses ont utilisé des critères d'inclusion (définitions) différents pour les patients traités par EID en fonction du nombre de doses administrées pendant des périodes de temps spécifiques afin de vérifier les différentes hypothèses relatives à l'impact potentiel de l'EID sur le risque de développement de LEMP [Zhovty Ryerson 2019]. Des cas de LEMP associés à l'EID n'ont été observés que pour les définitions primaire et secondaire.

La définition primaire identifiait l'EID sur la base de 18 mois d'exposition au natalizumab. Les analyses ont montré que la majorité des patients EID avaient reçu le SID au cours des 18 premiers mois d'exposition au natalizumab. Au cours des 18 derniers mois de traitement par natalizumab, le nombre médian de doses administrées aux patients EID était de 13, soit environ une dose tous les 42 jours (6 semaines). La définition secondaire identifiait des périodes d'EID de 6 mois ou plus survenant à tout moment au cours de l'historique de traitement avec la majorité des patients inclus étant passés à une EID après plus de 1 an de traitement avec SID (médiane de 25 perfusions). Des estimations KM du temps avant LEMP et de la probabilité de développement de LEMP pour l'EID par rapport au SID sont présentées sur la Figure 3. Les analyses ont permis de conclure que le traitement EID, après une période de traitement SID, était associé à un risque moindre de LEMP par rapport au traitement SID chez les patients présentant des anticorps antivirus-JC. En l'absence de résultats d'efficacité dans ce jeu de données, aucune conclusion ne peut être tirée quant au rapport bénéfice/risque de l'EID. Bien que le risque de LEMP puisse être plus faible chez les patients traités par EID, selon cette étude, ceux-ci doivent faire l'objet du même suivi pour la LEMP que les patients traités selon le SID.

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



IC = intervalle de confiance ; EID = administration à intervalle prolongé ; RR = rapport de risque ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SID = administration à intervalle standard.

*Le modèle de Cox EID versus SID comprend les covariables suivantes : âge, sexe, utilisation antérieure d'immunosuppresseurs, groupe EID/SID et année calendrier au début du traitement par natalizumab.

†Nombre de patients étant encore dans l'étude et ne présentant pas de LEMP à la fin de la période spécifiée.

‡Nombre cumulé de cas de LEMP à la fin de la période spécifiée.

Résultats des données de modélisation de l'efficacité

L'efficacité a été modélisée pour les patients passant à des intervalles plus longs entre les administrations après au moins un an de traitement par ce médicament administré par voie IV selon le schéma posologique autorisé et qui n'avaient pas présenté de poussée pendant l'année précédant le changement de schéma posologique. Les données actuelles de modélisation et de simulation statistique de pharmacocinétique/pharmacodynamique indiquent que le risque d'activité de la SEP chez les patients passant à des intervalles plus longs entre les administrations pourrait être plus élevé chez ceux dont l'intervalle entre les administrations est ≥ 7 semaines. Aucune étude clinique prospective visant à valider ces résultats n'est disponible actuellement.

2.6. Recommandations pour la surveillance du patient

2.6.1. Tests de détection des anticorps antivirus-JC

Une analyse des anticorps antivirus-JC dans le sérum permet d'obtenir des informations servant à la stratification du risque du traitement par natalizumab. Il est recommandé d'effectuer une détection des anticorps antivirus-JC dans le sérum avant de commencer le traitement par natalizumab. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps antivirus-JC 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. Il est recommandé d'effectuer une nouvelle analyse tous les 6 mois chez les patients ne présentant pas d'anticorps antivirus-JC. Il est recommandé d'effectuer une nouvelle analyse tous les 6 mois chez les patients présentant un indice faible et qui n'ont pas utilisé d'IS auparavant une fois que ces patients ont terminé 2 ans de traitement, et ce, afin de pouvoir choisir le mode de surveillance IRM du patient qui convient le mieux.

Dans l'étude clinique STRATIFY-1, le statut sérologique d'environ 11 % des patients est passé de négatif à positif pour les anticorps antivirus-JC chaque année. Environ 12 à 16 % changent d'un statut sérologique négatif à un statut sérologique positif pour les anticorps dans l'essai de seconde génération déclaré dans les données en vie réelle d'Unilabs sur une durée médiane de 12 mois. Dans l'étude clinique STRATIFY-2, environ 6 % des patients sont passés d'un statut sérologique négatif à un statut sérologique positif pour les anticorps antivirus-JC chaque année.

Les patients chez lesquels des anticorps antivirus-JC ont été détectés, quel que soit le moment, doivent être considérés comme présentant un risque accru de LEMP quel que soient leurs résultats d'analyse des anticorps, antérieurement ou à postériori.***

Seul un test approprié et éprouvé, tel que STRATIFY JCV™ DXSELECT (Lee 2013), peut être utilisé. Le test de détection des anticorps antivirus-JC ne convient pas pour le diagnostic de la LEMP. L'utilisation de plasmaphérese/d'échange de plasma (PLEX) ou d'immoglobuline administrée par voie intraveineuse (IGIV) peut affecter l'interprétation significative du test de détection des anticorps antivirus-JC dans le sérum. Les patients ne doivent pas être testés pour des anticorps antivirus-JC dans les deux semaines suivant le PLEX, car cette procédure provoque l'élimination des anticorps du sérum, ou dans les 6 mois suivant un traitement IGIV (c'est-à-dire 6 mois = 5 x moitié de vie des immunoglobulines).

2.6.2. Recommandations pour la surveillance IRM du patient pour la détection précoce de LEMP

Dans la pratique clinique, l'IRM semble être un outil utile dans le cadre de la surveillance du patient chez des patients atteints de SEP. Cette technique peut permettre de différencier les lésions liées à la LEMP des plaques de SEP chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou signes neurologiques une fois qu'ils ont commencé le traitement par natalizumab. La surveillance fréquente par IRM des patients à haut risque de LEMP peut permettre d'obtenir un diagnostic plus précoce de LEMP et de meilleurs résultats cliniques (Prosperini 2016 ; Scarpazza 2019 ; Wattjes 2015).

Les recommandations concernant la surveillance IRM sont résumées ci-dessous :

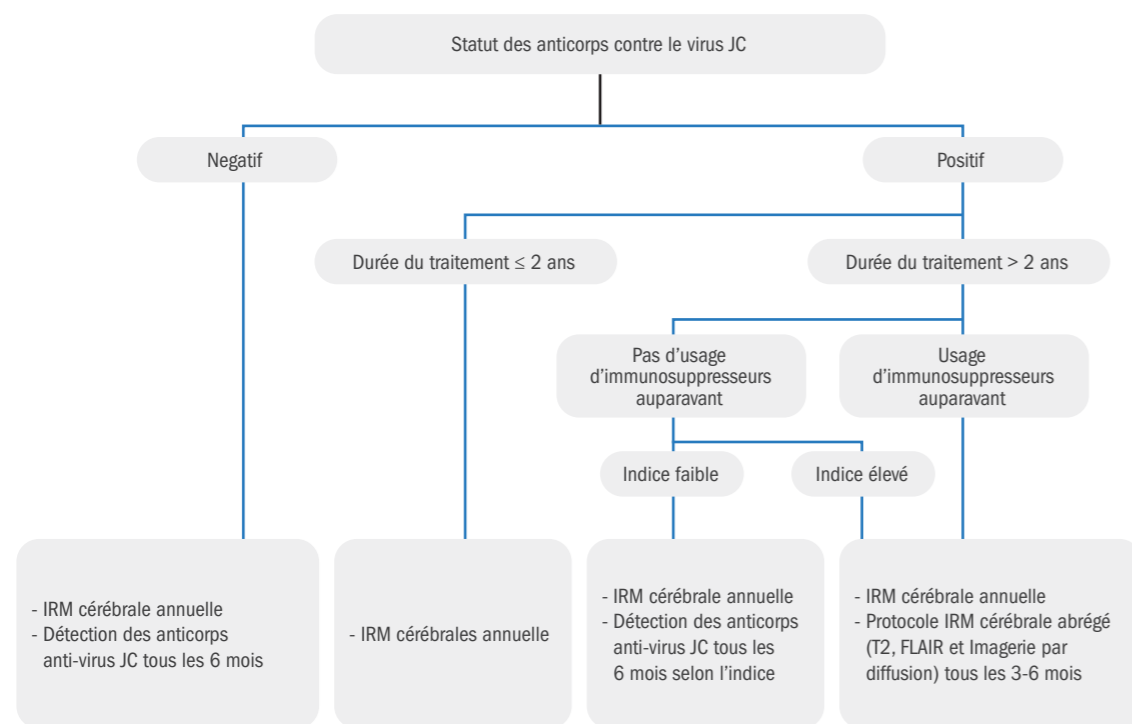
- Avant le début du traitement par natalizumab, une IRM complète et récente (tableau 1) (datant de moins de 3 mois) doit être disponible et **être répétée au moins une fois par an**. Les médecins doivent évaluer l'IRM complète tous les ans chez les patients traités par natalizumab pour détecter tout signe de LEMP.
- Pour les patients présentant un risque élevé de développer une LEMP, des examens IRM plus fréquents devront être envisagés tous les 3 à 6 mois dans le cadre d'un protocole abrégé (tableau 1). Il s'agit :
 - des patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps antivirus-JC et qui ont pris un traitement par natalizumab pendant plus de 2 ans et qui ont eu antérieurement un traitement par IS)
 - ou
 - des patients qui ont un indice élevé d'anticorps antivirus-JC, qui ont pris un traitement par natalizumab pendant plus de 2 ans et qui n'ont pas reçu de traitement par IS auparavant.
- Une IRM doit être effectuée dès l'apparition des premiers symptômes indiquant la possibilité de LEMP.

Les données probantes actuelles donnent à entendre que le risque de développer une LEMP est faible à un indice inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients qui ont été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans. Les décisions prises en matière de surveillance par IRM doivent tenir compte de ces informations. Les décisions concernant les patients dont les valeurs d'indice se situent entre 0,9 et 1,5 relèvent de la compétence du médecin.

La figure 4 propose un résumé des recommandations concernant la surveillance.

². DXSELECT est une marque déposée de DiaSorin S.p.A.

Figure 4 : Recommandations pour la surveillance du patient



DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau) ; virus JC = virus John Cunningham ; IRM = imagerie par résonance magnétique.

Tableau 1 : protocoles IRM

ntensité du champ magnétique du scanner >1,5 T, épaisseur de coupe < 5 mm sans gap et avec couverture de l'intégralité du cerveau. Images en coupe axiale à partir de la ligne sous calleuse.

Protocole IRM complet ¹	Protocole IRM simplifié ²
<ul style="list-style-type: none"> FLAIR 2D et FLAIR 3D sagittaux et axiaux Densité de protons FSE axiale/T2 Axiale de diffusion (DWI) avec ADC Axiale en spin écho pondérée T1 avant et après injection d'agent de contraste ou pondérée T1 3D avant et après injection d'agent de contraste Injection de 0,1 mmol/kg de Gd en 30 secondes Délai de 5 minutes après l'injection d'agent de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> FLAIR 2D sagittal et axial ou FLAIR 3D sagittal avec reformatage axial et coronal Densité de protons FSE axiale/T2 Axiale de diffusion (DWI) avec ADC

1 Scans de référence et annuels de routine pour tous les patients.

2 Surveillance de sécurité chez les patients à haut risque.

2D = bidimensionnel ; 3D = tridimensionnel ; ADC = apparent diffusion coefficient (coefficient de diffusion apparent) ; DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau) ; FSE = fast spin echo (écho de spin rapide) ; Gd = gadolinium ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SE = écho de spin.

Lorsque des lésions évoquant la présence d'une LEMP sont détectées à l'IRM, le protocole IRM complet doit être étendu pour inclure une imagerie pondérée en T1 et rehaussée par un produit de contraste afin de détecter des éléments caractéristiques inflammatoires et d'autres éléments évoquant la présence combinée de LEMP et d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)-LEMP, notamment au cours du suivi. Il est également recommandé qu'au moment de la demande de suivi par IRM, le médecin traitant avertisse le radiologue de la possibilité de présence de LEMP ou d'autres infections opportunistes dans le diagnostic différentiel.

2.7. Diagnostic de la LEMP

La déclaration de consensus publiée par l'American Academy of Neurology sur les critères de diagnostic de LEMP nécessite des observations cliniques, radiographiques et virologiques ou des observations histopathologiques typiques et la présence du virus JC (Berger 2013). Ces critères éliminent la nécessité d'une biopsie du cerveau mais requièrent des observations cliniques et IRM compatibles ainsi que la détection d'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par réaction de polymérase en chaîne (PCR) pour un diagnostic définitif de LEMP ; cependant, sur la base d'un système de classification alternatif, il est recommandé aux médecins que, chez les patients traités par natalizumab atteints de SEP, le diagnostic de LEMP peut être considéré comme étant confirmé en l'absence de symptômes cliniques (Dong-Si 2015, Dong-Si 2014) (voir rubrique 2.7.4).

Biogen peut fournir les coordonnées de neurologues locaux ayant un intérêt particulier pour la LEMP pour une discussion indépendante entre pairs concernant un cas de LEMP. Contactez les Affaires médicales de Biogen dans votre pays pour plus d'informations.

Les cas de LEMP doivent être rapportés à l'autorité nationale compétente comme décrit dans la rubrique 4 : Déclaration des effets secondaires. Des cas suspectés de LEMP peuvent également être rapportés à Biogen Belgium par drugsafety.belux@biogen.com.

2.7.1. Considérations importantes

Tous les patients traités par natalizumab doivent passer à intervalles réguliers un examen clinique de suivi pour pouvoir détecter précocement toute modification de leur état neurologique. **Lorsque des patients traités par natalizumab développent de nouveaux symptômes neurologiques, la LEMP doit toujours être envisagée dans le diagnostic.**

Les patients, leurs partenaires et les soignants doivent être informés des symptômes précoces susceptibles d'évoquer une LEMP (voir rubrique 3.2, Appendice 3 et Appendice 4) et doivent recevoir des conseils par rapport à l'importance d'être vigilant vis-à-vis de ces symptômes pendant que le patient reçoit le traitement par natalizumab et pendant une période d'environ 6 mois après la dernière dose de natalizumab (des cas de LEMP ont été rapportés **jusqu'à 6 mois après la dernière dose de natalizumab** chez des patients qui ne présentaient aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement).

Dans tous les cas où une IRM est indiquée pour contrôler la présence d'une modification de l'état neurologique ou de modifications cérébrales, l'utilisation de natalizumab doit être suspendue et ne pourra être réinstaurée que lorsque la présence d'une pathologie autre que la SEP pourra être exclue de façon concluante. Sur la base des caractéristiques PD du médicament, il est peu probable qu'une interruption temporaire du traitement par natalizumab pendant quelques jours ou semaines menace son efficacité thérapeutique (voir rubrique 2.5). L'administration de natalizumab ne pourra être réinstaurée qu'après l'exclusion du diagnostic de LEMP (si nécessaire, via de nouveaux examens cliniques, IRM et biologiques si une suspicion de LEMP persiste).

La décision de suspendre le traitement par natalizumab peut être basée sur la présentation clinique initiale, les observations IRM, l'évolution des symptômes ou signes, et/ou la réponse au traitement par des corticostéroïdes.

Si une LEMP est confirmée, le traitement par natalizumab devra être arrêté de façon définitive.

2.7.2. Évaluation clinique

En cas d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou de réapparition de tels symptômes, une évaluation rapide et minutieuse doit être réalisée pour diagnostiquer la pathologie sous-jacente. Chez les patients dont l'activité de la maladie SEP est stable avec natalizumab, de tels changements induisent une suspicion clinique de LEMP (ou d'une autre infection opportuniste). Il est important de remarquer que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP (dans le cas où d'autres preuves de confirmation évoquent une LEMP) et des cas de LEMP asymptomatique ont été signalés. Chez les patients asymptomatiques, qu'ils présentent un risque élevé ou faible, toute nouvelle lésion suspecte au moment de l'évaluation IRM recommandée pour surveiller le risque de LEMP doit être soigneusement évaluée, notamment si un protocole abrégé a été utilisé (voir la rubrique suivante, Différenciation à l'IRM entre la LEMP et une poussée de SEP (voir la rubrique 2.7.3)). Le tableau 2 présente les caractéristiques cliniques permettant de différencier les lésions de la SEP de la LEMP. Deux remarques s'imposent ici : d'une part, ce tableau n'est pas exhaustif ; d'autre part, il peut exister un chevauchement entre les symptômes de ces pathologies. **Les médecins doivent garder à l'esprit que le tableau clinique de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peut être difficile à différencier de celui de la SEP, surtout aux premiers stades de développement de l'affection.** Il est important de prendre en compte les antécédents du patient et l'évolution des symptômes et signes antérieurs et actuels, car cela facilite le suivi des patients.

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

	Caractéristiques évoquant :	
	la SEP	la LEMP
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> Diplopie Paresthésie Paraparésie Névrite optique Myélopathie 	<ul style="list-style-type: none"> Aphasie Modifications du comportement, modifications cognitives et neuropsychologiques Atteintes des voies visuelles rétrociasmatiques Faiblesses marquées Hémiparésie Déficiences sensorielles Vertiges Crises d'épilepsie Ataxie (pour NCG)

NCG = neuropathie des cellules granulaires ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SEP = sclérose en plaques ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Remarque : La LEMP peut présenter d'autres caractéristiques cliniques non spécifiées dans ce tableau. La LEMP peut être détectée par IRM avant l'apparition des caractéristiques cliniques. Un certain chevauchement du tableau clinique de la SEP et de la LEMP peut se produire.

Référence : Kappos 2011

Si la LEMP est envisagée dans un diagnostic différentiel, un examen plus approfondi, dont un examen IRM, doit être réalisé au plus vite (Tableau 3) et une ponction lombaire comprenant un examen du liquide céphalo-rachidien. Il convient de suspendre le traitement par natalizumab jusqu'à ce que la LEMP (ou une autre infection opportuniste) puisse être exclue. Les symptômes de NCG due au virus JC sont comparables aux symptômes de LEMP (à savoir un syndrome cérébelleux). En cas de NCG due au virus JC, une atrophie cérébelleuse sévère progressive est retrouvée sur les IRM cérébrales successives sur plusieurs mois et l'ADN du virus JC est détecté dans le LCR. Le traitement par natalizumab doit être suspendu en cas de suspicion de NCG due au virus JC et/ou de LEMP et définitivement arrêté en cas de confirmation du diagnostic de NCG due au virus JC et/ou de LEMP.

2.7.3. Différenciation à l'IRM entre la LEMP et une poussée de SEP***

Un protocole IRM complet (Tableau 1), de préférence avec et sans contraste pour le suivi des patients sous natalizumab, est proposé afin d'obtenir les meilleures images possibles qui peuvent contribuer à orienter la décision clinique (Yousry et al. 2006, Yousry 2012). L'inversion récupération avec annulation du signal de l'eau (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) est l'outil de séquençement le plus sensible pour détecter la LEMP (Wattjes 2015). Des IRM de diffusion successives peuvent aussi être utiles pour détecter les nouvelles lésions liées à la SEP chronique et des modifications de l'IRM par rapport à une IRM précédente (Wattjes 2015). Pour chaque IRM, les paramètres des séquences de l'IRM doivent être sélectionnés de façon à obtenir une bonne reproduction de l'anatomie du SNC et une bonne visualisation des lésions de SEP. L'utilisation systématique du protocole IRM standard aide à détecter précocement les modifications visibles à l'IRM (Tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques visibles à l'IRM

Le tableau présente les caractéristiques à envisager dans le diagnostic différentiel entre la SEP et la LEMP

Caractéristique	SEP	LEMP
Localisation de la lésion	Focales, périventriculaires ou substance blanche profonde ; lésions dans toutes les régions du cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière	Asymétrique, aspect focal ou multifocal. En région sous-corticale ou substance blanche diffuse. Substance grise corticale, substance grise profonde, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux moyens.
Limite et forme des lésions	Ovoïde ou en forme de flamme ; limites nettes, présence fréquente d'un œdème autour de la lésion	Forme irrégulière, projections digitiformes vers le cortex, limité à la substance blanche, épargne la substance grise
Mode d'extension	Élargissement initial en plusieurs jours ou semaines, puis leur taille diminue à nouveau en l'espace de quelques mois	Augmentation de taille progressive.
Effet de masse	Les lésions aiguës de grande taille présentent un certain effet de masse	Pas d'effet de masse
Images pondérées en T2	Hyperintensité homogène avec œdème sur le pourtour.	Hyperintensité diffuse, souvent avec un aspect punctiforme microkystique. Nodules périlésionnels à proximité de la lésion (galaxie voie lactée)
Images pondérées en T1	Lésions aiguës hypo-intenses ou iso-intenses ; au fil du temps, augmentation de l'intensité du signal	Iso-intensité à hypo-intensité initialement, avec diminution de l'intensité du signal avec le temps
Images FLAIR	Hyperintense, très bien délimitée	Hyperintense. Séquence la plus sensible pour la détection de la LEMP.
Avec rehaussement des lésions aiguës	Rehaussement homogène nodulaire en forme d'anneau ou d'anneau ouvert épouse la forme et la taille de la lésion, avec résolution après 1 à 2 mois dans la plupart des cas.	43 % des lésions ont présenté une prise de contraste au moment de la présentation ; souvent avec un aspect fragmenté ou nodulaire. La prise de contraste n'épouse pas la forme ou la taille de la lésion. Rehaussement amplifié avec IRIS
Imagerie pondérée en diffusion (DWI)	Les lésions aiguës sont hyperintenses. Les lésions chroniques sont iso-intenses.	Les lésions aiguës sont hyperintenses. Détecte de nouvelles lésions de la LEMP dans les régions d'affections chroniques de la substance blanche. Les cartes d'ADC ne sont pas utiles.
Atrophie	Atrophie diffuse avec SEP progressive.	Post LEMP-IRIS –encéphalomalacie et atrophie cérébrale diffuse dans les zones affectées.

ADC = apparent diffusion coefficient (coefficient de diffusion apparent) ; DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery ; IRIS = immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SEP = sclérose en plaques ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

(Références : Kappos 2011 ; Yousry 2012 ; Wattjes et Barkhof 2014)

2.7.4. Études de laboratoire

La détection de l'ADN du virus JC par PCR dans le LCR confirme le diagnostic de LEMP chez les patients dont les résultats de l'IRM sont appropriés et associés. Toutefois, un résultat de PCR négatif pour le virus JC ne pourrait exclure un éventuel diagnostic de LEMP, en particulier parce que des lésions de faible volume sont associées à des nombres de copies virales plus faibles (Wijburg 2018). Si aucun ADN du virus JC n'est détecté dans le LCR et si la suspicion clinique ou suspicion au base d'IRM d'une LEMP persiste malgré un résultat biologique local ou de référence étant négatif (c'est-à-dire, non détecté) pour l'ADN du virus JC par PCR, il est recommandé de procéder à une nouvelle ponction lombaire. Une biopsie cérébrale visant à détecter le virus JC doit être envisagée si aucun ADN du virus JC n'est détecté dans les échantillons de LCR après plusieurs tests, a fortiori si le résultat est basé sur un test dont la limite de détection (limit of detection, LoD) est supérieure à 11 copies/mL.

Les méthodes de test doivent être basées sur des techniques PCR quantitatives en temps réel afin de maximiser la sensibilité et la spécificité de détection. Il est recommandé d'utiliser un test avec une LoD d'au moins 11 copies/ml. Le choix de ce seuil de détection pour le diagnostic de LEMP se justifie parce que la survenue de cas de LEMP a été confirmée chez des patients ayant un nombre faible de copies 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 (Marketing Authorisation Holder, MAH) n'est en situation de certifier aucun laboratoire. Toutefois, le MAH sait qu'un laboratoire central (Unilabs, Copenhague, Danemark) peut effectuer une analyse par PCR en temps réel spécifique pour la détection de l'ADN du virus JC dans le LCR.

Pour la planification et la réalisation concrètes d'un test de détection d'ADN du virus JC, nous vous invitons à contacter le Département des Affaires Médicales de Biogen BeLux au +32 (0)2 219.12.18.

2.8. Traitement de la LEMP

Reconstitution immunitaire

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (Clifford 2015; Les données disponibles semblent indiquer que la détection précoce de LEMP est importante pour un résultat clinique optimal (Clifford 2015; Kappos 2019).

L'utilisation de PLEX et/ou immunoabsorption (IA) a également été décrite pour l'élimination rapide du natalizumab du corps dans le but d'accélérer la restauration de l'immunosurveillance du SNC. Cependant, à partir d'une analyse rétrospective des patients traités par natalizumab, aucune différence n'a été constatée par rapport à la survie à deux ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant reçu PLEX et ceux ne l'ayant pas reçu (Kappos 2019). Les médecins doivent utiliser leur jugement médical lorsqu'ils envisagent d'utiliser PLEX pour le traitement de la LEMP. Si PLEX est utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le développement d'IRIS (voir rubrique 2.8.1), qui survient chez pratiquement tous les patients traités par PLEX et semble apparaître plus rapidement que chez les patients qui ne sont pas traités par PLEX (Carruthers et Berger 2014 ; Clifford 2010).

Antiviraux et autres adjuvants

À ce jour, aucun essai clinique n'a mis en évidence un effet bénéfique d'agents antiviraux dans le traitement de la LEMP. Les signalements en vie réelle des résultats de la LEMP associés à l'utilisation d'antiviraux, y compris la méfloquine, la mirtazapine et le filgrastim ne sont pas conclusifs ni pertinents pour recommander une approche de traitement (Kappos 2019 ; Williamson et Berger 2017).

2.8.1. Traitement du syndrome inflammatoire de reconstitution immune

On constate l'apparition d'IRIS chez presque tous les patients diagnostiqués de LEMP avec un traitement associé au natalizumab après retrait ou abandon du produit médicamenteux. On pense que l'IRIS résulte de la restauration de la fonction immunitaire chez les patients atteints de LEMP, ce qui peut aboutir à des complications neurologiques graves et peut être fatal. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée pendant la convalescence de la LEMP doivent être entrepris.

On soupçonne généralement un IRIS lorsque des patients diagnostiqués avec une LEMP présentent des signes de détérioration clinique s'accompagnant généralement, mais pas toujours, d'une augmentation de la taille des lésions de LEMP rehaussées par le gadolinium, avec ou sans effet de masse sur une IRM cérébrale. La détérioration clinique résulte de réactions inflammatoires locales, œdème compris, et se présente sous la forme d'une aggravation des symptômes neurologiques, y compris l'hémiplégie, l'ataxie, les troubles de l'élocution et de la vue, les troubles cognitifs et du comportement, ainsi que les convulsions (en fonction de la localisation spécifique de l'IRIS). Des séquelles graves peuvent se manifester, dont le coma et le décès. Bien qu'on s'attende à ce que la charge de virus JC dans le liquide céphalo-rachidien diminue en cas d'IRIS, il est également possible qu'elle augmente suite à la dégradation de la barrière hémato-encéphalique et à la libération du virus JC contenu dans les cellules lysées due à l'IRIS.

On peut estimer nécessaire de traiter la réaction immunitaire afin de prévenir la survenue de lésions potentielles dues à l'IRIS (Elston et Thaker 2009), mais cela peut mettre en danger la vie du patient et, par conséquent, peut nécessiter une prise en charge dans une unité de soins intensifs. Par conséquent, après PLEX ou IA, un suivi clinique périodique des patients, comprenant des examens IRM, peut être utile pour la détection précoce d'IRIS. Le diagnostic et la prise en charge d'IRIS sont sujets à controverse et il n'existe pas de consensus concernant son traitement. Toutefois, il a été récemment suggéré que les corticostéroïdes pourraient s'avérer utiles pour traiter l'IRIS, plus particulièrement chez les patients présentant des formes graves, voire potentiellement fatales, d'IRIS (Calabrese 2011 ; Clifford 2015). Le schéma d'administration de stéroïdes suivant a été mentionné dans la littérature en tant que traitement pour l'IRIS :

- Méthylprednisolone intraveineuse (1 g/jour pendant 3 ou 5 jours) avec une réduction orale sur 2 mois (Williamson et Berger 2017).

Si une progression de la détérioration est observée au cours de la période de réduction de dose du stéroïde et que cette dégradation est attribuée à des réactions inflammatoires nouvelles ou persistantes, l'administration de stéroïdes plus fortement dosés peut s'avérer nécessaire.

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

2.9. Pronostic de LEMP

Une survie améliorée à une LEMP après traitement par natalizumab a été associée à un âge de diagnostic de LEMP plus précoce, une incapacité fonctionnelle plus faible avant le diagnostic de LEMP, une charge de virus JC plus faible lors du diagnostic de LEMP et une atteinte cérébrale plus localisée en IRM lors du diagnostic (Dong-Si 2015). De plus, il a été décrit que des patients asymptomatiques lors du diagnostic de LEMP présentent une meilleure survie et une incapacité fonctionnelle réduite par rapport à des patients symptomatiques lors du diagnostic de LEMP (Dong-Si 2014 ; Prosperini 2016). Pour plus d'informations sur les résultats associés à la PLEX, voir la rubrique 2.8

LEMP asymptomatique (comparée à la LEMP symptomatique)

Des cas de LEMP asymptomatique ont été signalés comme étant suspectés au départ en se basant sur les résultats de l'IRM puis confirmés ultérieurement par la présence d'ADN du virus JC dans le LCR.

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 (médiane de 11 jours par rapport à 30 jours, respectivement). De plus, les patients ayant une LEMP asymptomatique présentaient des lésions liées à la LEMP plus localisées au niveau de l'IRM cérébrale au moment de la suspicion de LEMP par rapport aux patients symptomatiques pour la LEMP. Au 7 août 2021, une plus grande proportion de patients ayant une LEMP asymptomatique présentaient des lésions de LEMP unilobaires à l'IRM au moment du diagnostic en comparaison avec les patients ayant une LEMP symptomatique (54,2 % par rapport à 34,0 %, respectivement). Inversement, 22,9 % des patients asymptomatiques présentaient des lésions liées à la LEMP étendues sur l'examen IRM par rapport à 39,9 % chez les patients symptomatiques.

Au 7 août 2021, les patients asymptomatiques atteints de LEMP présentaient également un taux de survie plus élevé par rapport aux patients symptomatiques (92,4 % contre 73,2 %, respectivement).

2.10. LEMP diagnostiquée après l'arrêt du natalizumab

La LEMP a été signalée 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, et ce pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement, en tenant compte du basculement vers d'autres traitements SEP modificateurs de la maladie qui sont associés à un risque de LEMP.

À la date du 7 août 2021, un total de 112 cas confirmés de LEMP ont été signalés chez des patients dont l'apparition de la LEMP s'est produite plus de 4 semaines (30 jours) après la dernière perfusion de natalizumab (c.-à-d. la date des premiers symptômes cliniques ou signes radiologiques de LEMP). Parmi ces 112 cas pour lesquels le délai entre la dernière perfusion et l'apparition de la LEMP est connu, dans la majorité des cas (91/112 ; 81 %), la LEMP est survenue dans les trois mois (90 jours) suivant la dernière perfusion de TYSABRI et chez 20 patients (18 %), le délai d'apparition de la LEMP était de quatre à six mois (91 à 180 jours) après la dernière perfusion. Chez un patient, le délai d'apparition de la LEMP était d'environ huit mois après la dernière perfusion. Chez ce patient, le traitement par natalizumab avait été arrêté parce que l'index d'anticorps anti JCV était > 1,5, que le patient avait été traité par natalizumab pendant plus de deux ans et qu'il était passé à un autre traitement de fond de la SEP associé au risque de LEMP (environ quatre mois avant l'apparition de la LEMP).

3. INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS

Comme le risque de développer une LEMP augmente avec la durée du traitement, les avantages et les inconvénients du traitement par natalizumab doivent être réévalués au cas par cas et faire l'objet d'une discussion entre le médecin traitant et le patient. Le patient doit recevoir à plusieurs reprises des informations sur les risques de LEMP liés à natalizumab après une durée de traitement de 24 mois. Les patients qui interrompent le traitement par natalizumab doivent aussi être avisés du fait que des cas de LEMP se sont produits chez des patients jusqu'à 6 mois après la dernière dose de natalizumab et que 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 des risques accrus d'infections opportunistes.

Un "formulaire d'instauration du traitement", un "formulaire d'arrêt du traitement" et un "formulaire de poursuite du traitement" sont fournis dans l'Appendice 4.

L'annexe 5 fournit une liste de contrôle pré-administration à l'usage des professionnels de santé qui administrent natalizumab par voie SC en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) et par les patients et aidants qui administrent natalizumab.

3.1. Informer des patients sur les bénéfices et les risques

La notice incluse dans chaque emballage de natalizumab explique les bénéfices et les risques dans un langage spécialement adapté aux patients, afin qu'ils puissent en comprendre le contenu sans difficulté (la compréhension des patients est confirmée par un test de lisibilité destiné aux patients atteints de SEP). Un exemplaire de cette notice d'information du patient est inclus dans ce matériel (Appendice 2), afin que le médecin puisse se familiariser avec son contenu avant d'informer ses patients sur le traitement par natalizumab.

Les médecins doivent informer leurs patients de l'importance d'une administration ininterrompue, surtout au cours des premiers mois du traitement.

Les médecins doivent donner aux femmes enceintes des conseils sur l'utilisation de natalizumab durant la grossesse en tenant compte de l'état clinique de la patiente. Cette discussion concernant le rapport bénéfice/risque doit aussi porter sur une possible réapparition de l'activité de la maladie après l'arrêt de natalizumab et sur la surveillance des nouveau-nés pour détecter d'éventuelles anomalies hématologiques en cas d'exposition au natalizumab pendant la grossesse. De plus, vous trouvez dans l'Appendice 4 des modèles approuvés localement pour un formulaire d'instauration du traitement, un formulaire de poursuite de traitement à 24 mois de traitement et un formulaire d'arrêt du traitement. Ils décrivent spécifiquement le risque de LEMP associée au traitement par natalizumab et l'importance de la surveillance de LEMP. Ces formulaires doivent être signés, fournis aux patients et discutés avec eux avant l'instauration du traitement, après leur avoir donné des conseils après 24 mois de traitement et après la fin du traitement afin de garantir que les patients sont pleinement informés du risque de LEMP. Le médecin doit conserver une copie de ces formulaires et une copie doit être remise au patient.

3.2. Carte de mises en garde destinée aux patients

La carte de mises en garde destinée aux patients doit être remise au patient afin qu'il la conserve.

Les partenaires et les soignants doivent également prendre connaissance des informations figurant sur la carte de mises en garde destinée aux patients. Cette carte recommande expressément au patient de la garder sur lui jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement par natalizumab, puisque les signes et symptômes évoquant des infections opportunistes, y compris la LEMP (p. ex. , des changements d'humeur ou de comportement, des troubles de la mémoire, une faiblesse motrice, des lacunes dans le langage ou la communication) peuvent se produire jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement ; les patients et leurs partenaires et soignants doivent signaler toute modification suspecte du statut neurologiques durant cette période.

La carte de mises en garde (voir l'Appendice 3) prévoit un espace où inscrire les coordonnées des personnes à contacter en cas d'inquiétude. Le médecin doit remplir cet espace avant de remettre la carte au patient.

Les cartes de mises en garde constituent une partie du matériel destiné aux médecins. Des cartes supplémentaires peuvent être commandées auprès du bureau local de Biogen, vous trouvez les coordonnées dans le matériel.

3.3. Formulaires de traitement

Les formulaires de traitement (voir l'Appendice 4) constituent une partie du matériel destiné aux médecins. Des formulaires supplémentaires peuvent être commandés auprès du bureau local de la société, vous trouverez les coordonnées dans le matériel.

3.4 Liste de contrôle pré-administration

La liste de contrôle pré-administration (voir annexe 5) est disponible pour être utilisée par les professionnels de santé qui administrent natalizumab par voie SC en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) et par les patients et aidants qui administrent natalizumab. Ces supports d'information ont été élaborés pour aider les professionnels de santé et les patients et aidants à identifier des signes et symptômes évocateurs de LEMP et recommander l'orientation vers le neurologue en cas de suspicion de LEMP.

Un complément d'information concernant les facteurs de risque de LEMP, la surveillance et le diagnostic, est également disponible en Annexe 5 afin d'améliorer la compréhension et l'utilisation de la liste de contrôle par les professionnels de santé qui administrent natalizumab par voie SC en dehors du cadre hospitalier.

L'administration de natalizumab par voie SC en dehors du cadre hospitalier ne remplace pas la nécessité d'un suivi régulier et d'une surveillance clinique du patient par son neurologue. Il est de la responsabilité du neurologue de vérifier à intervalles réguliers que l'administration de natalizumab par voie SC en dehors du cadre hospitalier est adaptée au patient et de veiller à ce qu'une surveillance appropriée destinée à détecter l'apparition d'une LEMP (incluant l'identification des facteurs de risque et un dépistage par IRM) soit maintenue en dehors du cadre hospitalier, de manière équivalente à celle réalisée dans une structure hospitalière, conformément aux recommandations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Des listes de contrôle supplémentaires peuvent être commandées auprès du bureau local de Biogen ; les coordonnées sont indiquées dans ce guide.

4. NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables (y compris les cas de LEMP) lors de l'utilisation de TYSABRI

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de TYSABRI :

Pour la Belgique : à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la "fiche de notification en version papier" disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche de notification en version papier remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, ou par e-mail à : adr@afmps.be.

Pour le Luxembourg : au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables liés à l'utilisation de TYSABRI peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Biogen par tél. au +32 (0)2/219.12.18 ou par e-mail à drugsafety.belux@biogen.com.

5. REGISTRE OU AUTRE SYSTÈME DE SURVEILLANCE RELATIF À TYSABRI EN BELGIQUE (PAS APPLICABLE AU LUXEMBOURG)

Afin de contrôler la sécurité de TYSABRI à long terme, une étude observationnelle internationale (TOP : TYSABRI Observational Program) a été mise en place, destinée à suivre pendant une période d'environ 5 ans des patients traités par TYSABRI.

L'inclusion de patients traités par TYSABRI dans cette étude s'effectue indépendamment de la décision de procéder à un traitement par TYSABRI, à savoir après le début du traitement et moyennant la signature d'un document de consentement éclairé par le patient.

Cette étude a été démarrée en janvier 2008 en Belgique. En décembre 2012, elle incluait 563 patients dans les 34 centres de SEP participants, ce qui correspond à peu près à la moitié des patients belges traités par TYSABRI. Les données des patients belges sont étudiées à la fois avec les données de la population totale de l'étude, et de manière spécifique pour la Belgique.

Les effets indésirables présentés par les patients non inclus dans l'étude TOP sont collectés via le système de pharmacovigilance, conformément aux directives européennes et à la réglementation belge. En ce qui concerne plus particulièrement la LEMP, une procédure de suivi spéciale est prévue en cas de suspicion de LEMP et après un diagnostic confirmé de LEMP, incluant l'enregistrement des données anonymisées dans la base centrale des données de sécurité de Biogen.

6. LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC	Apparent Diffusion Coefficient (coefficient de diffusion apparent)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
CBPH	Centre belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (comité des médicaments à usage humain)
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau)
HAART	Highly Active Anti Retroviral Therapy (traitement antirétroviral hautement actif)
IC	Intervalle de confiance
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (syndrome inflammatoire de reconstitution immune)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JCV	Virus de John Cunningham
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LoD	Lower limit of Detection
LLoQ	Lower limit of Quantification (limite inférieure de quantification)
PCR	Polymerase Chain Reaction (amplification en chaîne par polymérase)
PL	Ponction lombaire
PLEX	Échange plasmatique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (notice scientifique)
RMA	Risk minimization activities (activités de minimisation des risques)
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
SNC	Système nerveux central
SOP	Procédure standard
TOP	Tysabri Observational Program (programme observationnel de Tysabri)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Virus JC	Virus de John Cunningham

7. RÉFÉRENCES

Veuillez prendre contact avec Biogen Belgium si vous souhaitez connaître les références qui ont servi de base à ce document. (+32 (0)2 219.12.18)

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.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.

Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2:S38-41.

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 K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2021 Mar;61(3):339-348. doi: 10.1002/jcph.1737. Epub 2020 Sep 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.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):608-619.

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.

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):596-602.

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, Derfuss T, et al. Determinants of clinical outcomes for patients with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy, Presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 35th Congress (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.

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70(10):7004-12.

Mader I, Herrlinger U, Klohe U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.

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.

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*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci*. 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.

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.

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151-6.

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.

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, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

Zhovtis Ryerson L, Foley J, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology. 2019;93:e1452-e1462. doi:10.1212/WNL.00000000000008243

8. ANNEXES

APPENDICE 1. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion

Tysabri 150 mg solution injectable

APPENDICE 2. NOTICE

Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion

Tysabri 150 mg solution injectable

APPENDICE 3. CARTE DE MISES EN GARDE DESTINÉE AUX PATIENTS

APPENDICE 4. FORMULAIRE D'INSTAURATION DU TRAITEMENT, FORMULAIRE DE POURSUITE DU TRAITEMENT, FORMULAIRE D'ARRÊT DU TRAITEMENT

APPENDICE 5. LISTE DE CONTRÔLE PRÉ-ADMINISTRATION

