Tysabri

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 150 mg de natalizumab.

Le natalizumab est un anticorps anti-α4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,4 mg de polysorbate 80 par mL de solution injectable (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution incolore à légèrement jaune, légèrement opalescente à opalescente avec un pH de 5,8 à 6,4 et une osmolalité de 114 à 144 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour 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 rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une SEP-RR 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'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, avec un accès à l'IRM dans un délai approprié. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les signes et symptômes précoces évocateurs de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
Les patients traités par ce médicament doivent recevoir la carte patient et être informés des risques liés au médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur).
La liste de contrôle pré-administration doit être remise en cas d'administration par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier, d'auto-administration ou d'administration par un aidant (voir ci-dessous et également la rubrique 4.4 pour la conduite éducative).

Après 2 ans de traitement, les risques devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de LEMP. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles. Les données concernant l'administration par voie sous-cutanée à une population de patients n'ayant encore jamais été traitée par Tysabri sont limitées (voir rubrique 4.4).

Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée pour une administration sous-cutanée est de 300 mg toutes les 4 semaines. Étant donné que chaque seringue préremplie contient 150 mg de natalizumab, deux seringues préremplies doivent être administrées.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab (perfusion intraveineuse) à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double aveugle. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés à nouveau des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration du médicament et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4).

Réadministration

L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie (pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4).

Tout changement de voie d'administration du médicament doit être effectué 4 semaines après la dose précédente.

Populations particulières

Sujets âgés

Ce médicament n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données

actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie doit être administré en injection sous cutanée (SC) uniquement. Le médicament n'est pas destiné à être administré en perfusion intraveineuse (IV).

Le contenu de deux seringues préremplies doit être administré (dose totale de 300 mg). La seconde injection doit être administrée sans laps de temps important après la première et au plus tard 30 minutes après la première.

Les sites d'injection sous-cutanée sont la cuisse, l'abdomen (à au moins 6 cm du nombril) ou la face postérieure de la partie supérieure du bras (pour ce dernier, uniquement si les injections sont effectuées par un professionnel de santé ou un aidant). L'injection ne doit en aucun cas être effectuée dans une zone du corps où la peau est irritée, rougie, meurtrie, infectée ou cicatricielle. Lors du retrait de la seringue du site d'injection, le piston doit être lâché tout en tirant l'aiguille tout droit. Le fait de lâcher le piston permet au protège-aiguille de recouvrir l'aiguille. La seconde injection doit être effectuée à plus de 3 cm du premier site d'injection (voir les instructions d'administration à la fin de la notice).

Les patients naïfs de natalizumab doivent rester en observation pendant l'injection et pendant l'heure qui suit afin de détecter les signes et symptômes de réactions à l'injection, y compris d'hypersensibilité, lors de l'administration des six premières doses de natalizumab. Chez les patients en cours de traitement par le natalizumab et qui ont déjà reçu au moins six doses, quelle que soit la voie d'administration du natalizumab utilisée pour ces six premières doses, le temps d'observation d'une heure après l'injection lors des injections sous cutanées suivantes peut être réduit ou supprimé selon l'appréciation clinique, si les patients n'ont présenté aucune réaction à l'injection SC/à la perfusion.

Administration en dehors du cadre hospitalier

Les injections de natalizumab par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) peuvent être envisagées pour les patients qui ont au préalable bien toléré au moins six doses de natalizumab, c'est-à-dire qui n'ont pas présenté de réactions d'hypersensibilité. La décision pour qu'un patient reçoive les injections en dehors du cadre hospitalier devra être prise après évaluation et recommandation du neurologue. Les professionnels de santé devront être attentifs à l'apparition de signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la LEMP et sur la conduite éducative).

Auto-administration ou administration par un aidant

L'auto-administration par le patient ou l'administration par un aidant peut être envisagée pour les patients qui ont au préalable bien toléré au moins six doses de natalizumab, c'est-à-dire qui n'ont pas présenté de réactions d'hypersensibilité. La décision devra être prise après évaluation et recommandation du neurologue.

Les patients ou aidants doivent administrer au moins deux doses par voie sous-cutanée (deux injections pour chacune) sous la surveillance d'un professionnel de santé. Il doit leur être demandé de lire la carte patient et vérifier la liste de contrôle pré-administration avant l'administration de chaque dose. Il doit être recommandé aux patients ou aux aidants d'être attentifs à l'apparition de signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la LEMP et sur la conduite éducative) et, en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, d'arrêter l'administration et de consulter immédiatement un médecin.

Après une une interruption du traitement de trois mois ou plus, les six doses suivantes doivent être administrées sous la surveillance d'un professionnel de santé en raison du risque de réaction d'hypersensibilité.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs [voir rubriques 4.4 et 4.8]).

Association avec d'autres traitements de fond.

Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

L'utilisation de ce médicament a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou

entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques particuliers du traitement ; les patients devront être surveillés régulièrement tout au long du traitement. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. Le virus JC peut également entraîner une neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC (NCG), qui a été rapportée chez des patients traités par ce médicament. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (c.-à-d. un syndrome cérébelleux).

Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent être informés de nouveau sur le risque de développer une LEMP avec le médicament.
- Traitement immunosuppresseur avant traitement par ce médicament.

Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC **et** qui ont été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans **et** qui ont reçu un traitement immunosuppresseur antérieur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé.

Chez les patients traités par natalizumab ayant des anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le taux d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

Chez les patients présentant une sérologie JCV positive, l'extension de l'intervalle de dose de natalizumab (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines) semble être associée à un risque plus faible de LEMP comparé au schéma d'administration approuvé. Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'extension de l'intervalle de dose, car son efficacité n'a pas été démontrée et le rapport bénéfice/risque d'un tel schéma est actuellement inconnu (voir rubrique 5.1). La diminution du risque de LEMP repose sur des données obtenues avec la voie d'administration intraveineuse. Aucune donnée clinique relative à la sécurité ou à l'efficacité de cette extension de l'intervalle de dose avec la voie d'administration sous-cutanée n'est disponible. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Chez les patients considérés comme étant à haut risque, ce traitement ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour l'estimation du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, veuillez vous référer au Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Analyse des anticorps anti-virus JC

L'analyse des anticorps anti-virus JC fournit des informations nécessaires à la stratification du risque du traitement par ce médicament. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement ou chez les patients recevant ce médicament dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus 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 de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative. Chez les patients présentant un index faible et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement.

Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. La plasmaphérèse/échanges plasmatiques (PLEX) ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum, ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 demi-vies des immunoglobulines).

Pour plus d'informations sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, veuillez vous référer au Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Dépistage à l'IRM de la LEMP

Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par ce médicament, et cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (p. ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :

- Patients présentant les 3 facteurs de risque de LEMP (c.-à-d. présentant des anticorps anti-virus JC **et** ayant été traités par ce médicament pendant plus de 2 ans **et** ayant été traités antérieurement par immunosuppresseurs,

ou

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

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 ce médicament depuis plus de 2 ans (Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Devant tout patient atteint de SEP traité par natalizumab présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic différentiel de LEMP doit être évoqué. Des cas de LEMP asymptomatique ont été diagnostiqués sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour plus d'informations sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab, les médecins doivent se référer au Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

En cas de suspicion de LEMP ou de NCG due au virus JC, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

Le neurologue devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM de référence réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR, ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide à l'attention des Professionnels de Santé (voir Conduite éducative). Le traitement ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP et/ou de NCG due au virus JC (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs, psychiatriques ou syndrome cérébelleux). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de ce médicament chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer à suivre le même protocole de surveillance et être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt du natalizumab.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par ce médicament devra être arrêté définitivement.

Une amélioration a été constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP.

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'une PLEX et ceux n'en ayant jamais bénéficié. Pour davantage d'informations sur la prise en charge de la LEMP, voir le Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

LEMP et IRIS (Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)

Chez presque tous les patients traités par ce médicament ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination. L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès. Une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement de l'IRIS. Un traitement approprié de l'inflammation associée à la phase de récupération de la LEMP devra être instauré (pour un complément d'informations, voir le Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Infections, y compris autres infections opportunistes

D'autres infections opportunistes ont été décrites avec l'utilisation de ce médicament, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn qui étaient immunodéprimés, ou lorsque des comorbidités significatives étaient présentes. Toutefois, une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous ce médicament chez des patients ne présentant pas ces comorbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par ce médicament en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Ce traitement augmente le risque d'encéphalite et de méningite causées par le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona. Des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale ont été rapportés après commercialisation chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant ce traitement (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'encéphalite ou de méningite herpétique, le médicament devra être arrêté et un traitement approprié de l'encéphalite ou de la méningite herpétique devra être administré.

La nécrose rétinienne aiguë (NRA) est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple, le virus varicelle-zona). Une NRA pouvant entraîner une cécité a été observée chez des patients recevant ce médicament. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaires doivent faire l'objet d'examens de la rétine pour rechercher une NRA. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement par ce médicament doit être envisagé chez ces patients.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire pendant le traitement et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant chez les patients traités sous Tysabri. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examens complémentaires.

La survenue d'une infection opportuniste sous ce médicament doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

Conduite éducative

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire le médicament doivent avoir pris connaissance du Guide à l'attention des Professionnels de Santé.

Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par natalizumab et leur remettre une carte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par ce médicament.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir rubrique Hypersensibilité).

Avant chaque administration, les professionnels de santé qui effectuent les injections sous-cutanées de natalizumab en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) doivent vérifier pour chaque patient la liste de contrôle pré-administration. En cas d'administration par le patient ou par un aidant, ceux-ci doivent être informés qu'ils doivent vérifier la liste de contrôle pré-administration avant l'administration de chaque dose.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de ce médicament, y compris, pour la perfusion intraveineuse, des réactions systémiques graves (voir rubrique 4.8).

Ces réactions surviennent généralement dans l'heure qui suit l'administration. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau le traitement après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque

administration.

Les patients devront être surveillés pendant les injections sous-cutanées et pendant une heure après la fin de celles-ci, afin de détecter les signes et symptômes de réactions à l'injection, y compris l'hypersensibilité (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible. Si l'administration est réalisée par un patient ou un aidant, ceux-ci doivent être informés des signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité. En cas de réaction d'hypersensibilité, il est recommandé aux patients ou aidants d'arrêter l'administration et de consulter immédiatement un médecin.

Ce médicament devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par natalizumab.

Les données concernant l'administration par voie sous-cutanée chez des patients n'ayant jamais été traités par Tysabri sont limitées (voir rubrique 5.1).

Traitement associé par immunosuppresseurs

L'efficacité et la tolérance de ce médicament en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec ce médicament est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes et par conséquent, contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Au cours des études cliniques de phase III réalisées sur la SEP avec le natalizumab en perfusion intraveineuse, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec ce médicament.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur.

Les données issues d'une étude observationnelle ont démontré que, dans le groupe de patients passant du fingolimod, du diméthylfumarate ou du tériflunomide au natalizumab, le risque de LEMP n'était pas plus élevé que dans le groupe de patients passant de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère au natalizumab.

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant la tolérance du natalizumab administré en relais d'un traitement de fond autre que l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère, le fingolimod, le diméthylfumarate et le tériflunomide. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé en cas de passage d'un autre traitement de fond (que ceux mentionnés ci-dessus) au natalizumab comparativement aux patients passant des traitements de fond susmentionnés au natalizumab ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur au natalizumab).

Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur, il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débuter le traitement, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (voir rubrique 4.3).

En cas de relais par ce médicament d'un autre traitement de fond, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie. Il est recommandé de réaliser une numération formule sanguine (NFS, incluant les lymphocytes) avant l'instauration du traitement pour s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (c'est-à-dire, cytopénie).

Le natalizumab peut être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie et une lymphopénie.

En relais du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement.

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à ce médicament, compte-tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte-tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ce médicament après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.

Immunogénicité

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'évènements liés à l'injection peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de ce médicament et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant reçu ce médicament pendant une période d'exposition initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement présentent un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament. Il conviendra, chez ces patients, de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra plus recevoir d'autres injections de natalizumab (voir rubrique 5.1).

Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première dose. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise

du traitement. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous traitement. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par ce médicament devra être arrêté.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, notamment de purpura thrombopénique immunologique (PTI), ont été rapportés lors de l'utilisation du natalizumab. Tout retard de diagnostic et de traitement d'une thrombocytopénie peut entraîner des séquelles graves et pouvant menacer le pronostic vital. Il doit être indiqué aux patients de contacter immédiatement leur médecin en présence de tout signe de saignements inhabituels ou prolongés, de pétéchies ou d'ecchymoses spontanées. L'arrêt de la prise de natalizumab doit être envisagé en cas de thrombocytopénie identifiée.

Arrêt du traitement

En cas de décision d'arrêt du traitement par natalizumab, le médecin doit être averti que le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab. Au cours des essais cliniques, une exposition concomitante de cette durée à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère n'a été associée à aucun problème d'innocuité. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'exposition concomitante aux immunosuppresseurs chez les patients souffrant de SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab peut conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et l'instauration d'une fenêtre thérapeutique pourrait être appropriée. Au cours des essais cliniques, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections.

Teneur en polysorbate 80 (E 433)

Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie, ce qui équivaut à 0,8 mg par dose. Le polysorbate peut provoquer des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (300 mg de natalizumab), c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le natalizumab est contre-indiqué en association avec d'autres traitements de fond de la SEP (voir rubrique 4.3).

Immunisations

Dans une étude ouverte randomisée incluant 60 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, une réponse immunitaire humorale à un antigène mémoire (anatoxine tétanique) non significativement différente et une réponse immunitaire humorale au néoantigène (hémocyanine de patelle) légèrement diminuée et plus lente ont été observées chez les patients traités par ce médicament pendant 6 mois, en comparaison à un groupe témoin non traité. Les vaccins vivants n'ont pas été étudiés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En cas de grossesse débutant sous ce médicament, l'arrêt du traitement devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post-commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition au médicament sur l'évolution des grossesses exposées.

Le registre prospectif des grossesses sous Tysabri comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec ce médicament.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée du traitement par natalizumab n'a été menée chez la femme enceinte.

Des cas de thrombocytopénie et d'anémie chez les nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse ont été rapportés après la commercialisation. La surveillance de la numération plaquettaire, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite est recommandée chez les nouveau-nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse.

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Si une femme devient enceinte au cours du traitement par natalizumab, l'arrêt de celui-ci doit être envisagé.

Allaitement

Le natalizumab passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le natalizumab.

Fertilité

Des diminutions de la fertilité chez des cobayes femelles ont été observées dans une étude à des doses supérieures à la dose utilisée chez l'Homme ; le natalizumab n'a pas modifié la fertilité chez le mâle. Il est peu probable que le natalizumab modifie la fertilité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tysabri a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir suite à l'administration du natalizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité observé pour le natalizumab administré par voie sous-cutanée était conforme au profil de sécurité connu du natalizumab administré par voie intraveineuse, à l'exception de la douleur au site d'injection. La fréquence globale de la douleur au site d'injection était fréquente à 4 % (3/71) pour les patients recevant 300 mg de natalizumab toutes les 4 semaines par administration sous cutanée.

Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab (perfusion intraveineuse) pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1 135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %).

Au cours des essais cliniques menés sur 6 786 patients traités par natalizumab (perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée), les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (14 %) et les sensations vertigineuses (11 %) associés à l'administration du natalizumab.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables découlant des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des rapports spontanés sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. Au sein des classes de systèmes d'organes, ils sont énumérés sous les rubriques suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	Très fréquent	*Fréquent*	*Peu fréquent*	*Rare*	*Fréquence indéterminée*
Infections et infestations	Rhino-pharyngite Infection des voies urinaires	Infection à virus Herpès	Leucoencéphalo-pathie multifocale progressive	Herpès ophtalmique	Méningo-encéphalite herpétique Neurono-pathie des cellules granulaires due au virus JC Rétinopathie herpétique nécrosante
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Thrombo-cytopénie, Purpura thrombopénique immunologique (PTI), Éosinophilie	Anémie hémolytique Globules rouges nucléés	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réaction anaphylactique Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées				
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée			
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements			
Affections hépatobiliaires				Hyperbili-rubinémie	Lésion hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Éruption cutanée Urticaire		Angiocœdème	
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre Frissons Réaction au site de perfusion Réaction au site d'injection	Œdème du visage		
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques Présence d'anticorps spécifiques au médicament			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion				

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement dans l'heure suivant la fin des injections sous-cutanées. Le nombre de patients analysés dans les études DELIVER et REFINE était faible (voir rubrique 5.1).

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP recevant du natalizumab par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 4 % des patients. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1 % des patients recevant ce médicament. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4). Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec un ou plusieurs des symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angiocœdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.

Immunogénicité

Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP recevant du natalizumab par voie intraveineuse. Des anticorps anti-natalizumab persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines plus tard) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 4 % de patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité du natalizumab et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices (voir rubrique 4.4). Au cours de l'étude DELIVER de 32 semaines menée chez des patients atteints de SEP n'ayant jamais été exposés au natalizumab, des anticorps anti-natalizumab persistants se sont développés chez 1 sujet (4 %) parmi 26 sujets ayant reçu du natalizumab par voie sous-cutanée. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 5 autres sujets (19 %). Au cours de l'étude REFINE de 60 semaines menée chez des patients atteints de SEP, aucun sujet (136 sujets) passé de l'administration intraveineuse de natalizumab à l'administration sous-cutanée n'a présenté d'anticorps neutralisants anti-médicament détectables pendant l'étude (voir rubrique 5.1).

Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'évènements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Étant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections était d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab (par voie intraveineuse) et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à *Cryptosporidium* a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains fatals. La majorité des patients n'ont pas arrêté le traitement par natalizumab au cours des infections, et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.

Dans les études cliniques (formulation intraveineuse), la survenue d'infections herpétiques (virus varicelle-zona, virus Herpès simplex) était un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois des évolutions fatales d'encéphalite et de méningite à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant le natalizumab. La durée du traitement par natalizumab avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (voir rubrique 4.4).

Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant ce médicament. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (SNC) (par exemple, méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux ont entraîné une cécité chez certains patients. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.4).

Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation post-commercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4). Des cas de NCG due au virus JC ont également été signalés depuis la mise sur le marché de ce médicament. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP.

Troubles hépatiques

Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Anémie et anémie hémolytique

De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par natalizumab au cours d'études observationnelles après commercialisation.

Effets sur les paramètres biologiques

Dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 ans chez des patients ayant une SEP, le traitement par natalizumab a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Ces augmentations étaient comprises entre 35 % et 140 % pour les types cellulaires individuels (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles), mais les numérations moyennes sont restées comprises dans les limites de la normale avec l'administration en perfusion intraveineuse. Le traitement avec ce médicament a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine (diminution moyenne de 0,6 g/dL), de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne de 0,1 x 10^6/L). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques, et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration du médicament. Depuis la commercialisation, des cas d'éosinophilie (taux d'éosinophiles > 1 500/mm^3) sans symptômes cliniques ont également été rapportés. Dans les cas où le traitement était interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale.

Thrombocytopénie
Des cas de thrombocytopénie et de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont été rapportés avec une incidence peu fréquente après commercialisation.

Population pédiatrique

Les événements indésirables graves ont été évalués chez 621 enfants et adolescents atteints de SEP inclus dans une méta-analyse (voir également

rubrique 5.1). Dans les limites de ces données, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans cette population de patients. Un cas de méningite herpétique a été rapporté dans la méta-analyse. Aucun cas de LEMP n'a pas été identifié dans la méta-analyse ; cependant, un cas de LEMP a été rapporté dans la population d'enfants et d'adolescents traités par natalizumab depuis sa commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
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

4.9 Surdosage

La sécurité des doses supérieures à 300 mg n'a pas été évaluée de façon adéquate. La quantité maximale de natalizumab pouvant être administrée sans danger n'a pas été déterminée.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le surdosage de natalizumab. Le traitement consiste en l'arrêt du médicament et en un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG03

Effets pharmacodynamiques

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité α4 des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine α4β1 en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine α4β7 avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité α4 avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. L'interaction entre l'intégrine α4β1 et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral, mais en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement les cellules gliales proches des sites inflammatoires. Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine α4β1 avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et à la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, et qui peut perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC. Le blocage des interactions moléculaires entre l'α4β1 et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant ainsi la formation ou l'extension des lésions de SEP.

La CE_{50} du natalizumab se liant à l'intégrine α4β1 est estimée à 2,04 mg/L selon un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. Il n'y a pas de différence en termes de liaison à l'intégrine α4β1 entre la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse du natalizumab 300 mg toutes les 4 semaines. Les paramètres pharmacodynamiques moyens (saturation de l'intégrine alpha-4 sur les lymphocytes mononucléés) étaient

comparables avec les schémas d'administration par voie intraveineuse Q6S et Q4S, la différence du taux moyen de saturation de l'intégrine alpha-4 allant de 9 % à 16 %.

Efficacité clinique

En raison des similitudes des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre l'administration intraveineuse et sous-cutanée, les données d'efficacité obtenues avec la perfusion intraveineuse sont décrites ci-après ainsi que celles obtenues chez les patients ayant reçu l'injection sous-cutanée.

Étude clinique AFFIRM

L'efficacité en monothérapie pour la perfusion intraveineuse a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans (étude AFFIRM) randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP-RR ayant présenté au moins 1 poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, échelle d'évaluation du handicap) était compris entre 0 et 5. L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie de 5 ans. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir jusqu'à 30 perfusions de natalizumab 300 mg (n = 627) ou de placebo (n = 315) toutes les 4 semaines. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Des examens IRM (recherche de lésions rehaussées par gadolinium avec pondération en T1 et recherche de lésions hyperintenses en T2) ont été effectués tous les ans.

Les caractéristiques et les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude AFFIRM : principales caractéristiques et principaux résultats		
Type d'étude	Essai en monothérapie, randomisé, contrôlé *versus* placebo, en groupes parallèles d'une durée de 120 semaines.	
Patients	SEP-RR (critères de McDonald)	
Traitement	Placebo / Natalizumab 300 mg IV toutes les 4 semaines	
Critère d'évaluation principal à un an	Taux de poussées	
Critère d'évaluation principal à deux ans	Aggravation du score EDSS	
Critères d'évaluation secondaires	Variables dérivées du taux de poussée / variables dérivées de l'IRM	
Patients	Placebo	Natalizumab
Randomisés	315	627
Ayant terminé la 1re année	296	609
Ayant terminé les 2 années	285	589
Âge en années, médiane (intervalle)	37 (19-50)	36 (18-50)
Nombre d'années de SEP, médiane (intervalle)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Nombre d'années depuis le diagnostic, médiane (intervalle)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois, médiane (intervalle)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Score EDSS initial, médiane (intervalle)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RÉSULTATS		
Taux annualisé de poussées		
À un an (critère principal d'évaluation)	0,805	0,261
À deux ans	0,733	0,235
Un an	Rapport de taux : 0,33 $IC_{95\ \%}$ 0,26 ; 0,41	

Deux ans	Rapport de taux : 0,32 $IC_{95\ \%}$ 0,26 ; 0,40	
Patients sans poussée		
À un an	53 %	76 %
À deux ans	41 %	67 %
Handicap		
Pourcentage de patients avec progression[1] (confirmation à 12 semaines, critère d'évaluation principal)	29 %	17 %
	Rapport de risque : 0,58, $IC_{95\ \%}$ 0,43 ; 0,73, p < 0,001	
Pourcentage de patients avec progression[1] (confirmation à 24 semaines)	23 %	11 %
	Rapport de risque : 0,46, $IC_{95\ \%}$ 0,33 ; 0,64, p < 0,001	
IRM (0-2 ans)		
Variation médiane du volume des lésions hyperintenses en T2 (en %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en extension	11,0	1,9 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
[1] La progression du handicap était définie par une augmentation maintenue 12 ou 24 semaines de 1 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant à l'inclusion un EDSS d'au moins 1 ou une augmentation pendant 12 ou 24 semaines de 1,5 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant un EDSS initial de 0.		

Dans le sous-groupe des patients présentant une SEP-RR d'évolution rapide (patients avec au moins 2 poussées et 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium), le taux annualisé des poussées était de 0,282 dans le groupe traité par natalizumab (n = 148) et de 1,455 dans le groupe placebo (n = 61) (p <0,001). Le risque relatif de progression du handicap était de 0,36 (IC à 95 % : 0,17 ; 0,76) p = 0,008. Ces résultats ont été obtenus à partir d'une analyse post-hoc et doivent donc être interprétés avec précaution. Il n'y a pas de données disponibles sur la sévérité des poussées avant l'inclusion des patients dans l'étude.

TYSABRI Observational Program (TOP, IMA-06-02)

L'étude observationnelle *Tysabri Observational Program* (TOP, IMA-06-02) était une étude multicentrique à un seul bras lancée en 2007, visant à évaluer les résultats de sécurité et d'efficacité en vie réelle de Tysabri chez des patients atteints de SEP. Les patients ont été suivis pendant environ 15 ans. L'étude a permis de recueillir des données auprès de 6 319 patients dans 17 pays, dont 1 145 ont été exposés au traitement pendant une période maximale de 10 ans et 102 pendant une période maximale de 15 ans.

Dans l'ensemble, les résultats des analyses de sécurité issues de l'étude TOP étaient conformes au profil de sécurité établi du natalizumab. Les patients ont présenté une réduction du taux annualisé de poussées (TAP) avant traitement, indépendamment du nombre de poussées antérieures, du score EDSS initial, de l'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs ou du nombre de traitements de fond reçus avant l'instauration du traitement par natalizumab. Dans la population globale, le TAP observé sur les 15 années de suivi a été de 0,17 (IC à 95 % : 0,17 ; 0,18). Les scores EDSS moyens étaient comparables aux scores initiaux (3,5, écart-type = 1,61) jusqu'à l'année 15 (3,4, écart-type = 1,97) chez les patients traités par natalizumab.

Au total, 5 635 patients avaient reçu un autre traitement de fond avant l'instauration du traitement par natalizumab. Les patients passant de l'interféron bêta, de l'acétate de glatiramère ou du fingolimod au natalizumab ont obtenu des résultats comparables en termes d'efficacité à ceux de la population globale traitée par natalizumab.

Population pédiatrique

Une méta-analyse post-commercialisation incluait les données de 621 enfants et adolescents atteints de SEP traités par natalizumab (âge médian 17 ans, âge :7 à 18 ans, 91 % des patients âgés de 14 ans et plus). Cette méta-analyse a montré chez un sous-groupe limité de patients pour lesquels des données étaient disponibles avant traitement (158 sur les 621 patients), une réduction du TAP de 1,466 avant traitement (IC à 95 % : 1,337 ; 1,604) à 0,110 (IC à 95 % : 0,094 ; 0,128).

Extension de l'intervalle de dose

Dans une analyse rétrospective, préspécifiée, chez des patients américains présentant une sérologie JCV positive traités par Tysabri par voie intraveineuse (TOUCH Prescribing Program), le risque de LEMP a été comparé entre les patients traités selon le schéma d'administration approuvé et les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose déterminé au cours des 18 derniers mois d'exposition (intervalle moyen entre les administrations d'environ 6 semaines). La majorité (85 %) des patients traités selon ce schéma d'extension de l'intervalle entre 2 doses avaient reçu la posologie approuvée pendant au moins un an avant le changement. L'analyse a mis en évidence une réduction du risque de LEMP chez les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose (rapport de risque = 0,06 ; IC à 95 % du rapport de risque = 0,01 à 0,22). L'efficacité de l'extension de l'intervalle de dose de ce médicament n'a pas été démontrée. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de l'intérêt de l'extension de l'intervalle de dose sur le risque de LEMP reste inconnu (voir rubrique 4.4).

L'efficacité de l'extension de l'intervalle de dose a été étudiée par modélisation chez des patients traités depuis 1 an ou plus avec le schéma d'administration approuvé de ce médicament par voie intraveineuse et n'ayant pas présenté de poussées au cours de l'année précédant le changement. Les modèles statistiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques actuels et les simulations 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. Aucun résultat d'étude clinique prospective visant à valider ces résultats n'est disponible actuellement.

Aucune donnée clinique relative à la sécurité ou à l'efficacité de cette extension de l'intervalle de dose avec la voie d'administration sous-cutanée n'est disponible.

Étude clinique REFINE (formulation sous-cutanée, population préalablement traitée par natalizumab [en perfusion intraveineuse] pendant au minimum 12 mois)

L'administration par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude de phase II (REFINE) randomisée, en aveugle et menée en groupes parallèles, explorant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques du natalizumab (300 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, 300 mg par voie intraveineuse toutes les 12 semaines, 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines, 150 mg par voie intraveineuse toutes les 12 semaines et 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines) chez des sujets adultes (n = 290) atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente sur une durée de 60 semaines. Les sujets avaient reçu du natalizumab pendant au moins 12 mois et n'avaient pas présenté de poussées durant les 12 mois précédant la randomisation. L'objectif principal de cette étude était l'exploration des effets du natalizumab, administré selon plusieurs schémas thérapeutiques, sur l'activité de la maladie et sa sécurité, chez des patients atteints de SEP-RR. Le critère d'évaluation principal de cette étude était le nombre cumulé de lésions IRM actives uniques combinées (somme des nouvelles lésions Gd+ à l'IRM cérébrale et des nouvelles lésions hyperintenses en T2 ou de celles qui ont récemment augmenté de volume et qui ne sont pas associées au Gd+ à l'examen pondéré en T1). La moyenne des lésions uniques combinées pour le groupe 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines était faible (0,02) et comparable à celle du groupe 300 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (0,23). Le nombre de lésions uniques combinées dans les groupes de traitement toutes les 12 semaines était significativement plus élevé que dans les groupes de traitement toutes les 4 semaines, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré des groupes toutes les 12 semaines. Aucune comparaison formelle de l'efficacité n'a été effectuée compte tenu de la nature exploratoire de cette étude.

Étude clinique DELIVER (formulation sous-cutanée, population jamais traitée par natalizumab)

L'efficacité et la sécurité du natalizumab administré par voie sous-cutanée dans la population de patients atteints de SEP et naïfs de natalizumab ont été évaluées au cours d'une étude de phase I randomisée, en ouvert, avec détermination de la dose (DELIVER). Douze patients atteints de SEP-RR et 14 patients atteints de SEP secondaire progressive ont été inclus dans les groupes recevant le traitement par voie sous-cutané. L'objectif principal de l'étude était de comparer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de doses uniques de 300 mg de natalizumab, administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, avec celles des doses de 300 mg de natalizumab administrées en perfusion intraveineuse chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Les objectifs secondaires incluaient l'étude de la sécurité, de la tolérance et de l'immunogénicité de doses répétées de natalizumab administré par voie sous-cutanée et par voie intramusculaire. Un critère d'évaluation exploratoire de cette étude comprenait le nombre de nouvelles lésions Gd+ sur l'IRM cérébrale, entre l'inclusion et la Semaine 32. Aucun des patients traités par natalizumab n'a présenté de lésions Gd+ après l'inclusion, quel que soit le stade de la maladie (SEP-RR ou SEP secondaire progressive), la voie d'administration choisie ou la présence de lésions Gd+ à l'inclusion. Parmi les populations de patients atteints de SEP-RR et de SEP secondairement progressive, 2 patients du groupe natalizumab 300 mg sous-cutané ont présenté des poussées comparativement à 3 patients du groupe natalizumab 300 mg en perfusion intraveineuse. La petite taille des échantillons ainsi que la variabilité inter- et intra-patients a empêché de mener des comparaisons pertinentes des données d'efficacité entre les groupes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du natalizumab après administration sous-cutanée a été évaluée au cours de 2 études. DELIVER était une étude de phase I, randomisée, en ouvert, de détermination de dose, visant à évaluer la pharmacocinétique du natalizumab administré par voie sous-cutanée et intramusculaire chez des sujets atteints de SEP (SEP-RR ou SEP secondaire progressive) (n = 76). (voir rubrique 5.1 pour obtenir une description de l'étude REFINE).

Une analyse de pharmacocinétique de population a été actualisée. Elle comprenait 11 études (menées avec du natalizumab administré par voie sous-cutanée et intraveineuse) et des données de PK issues de séries d'échantillons et mesurées selon les normes standard de l'industrie. Elle a été conduite sur plus de 1 286 sujets recevant des doses allant de 1 à 6 mg/kg et des doses fixes de 150/300 mg.

Absorption

L'absorption depuis le site d'injection jusqu'à la circulation systémique après administration par voie SC a été caractérisée par une absorption de premier ordre avec un retard estimé par le modèle à 3 heures. Aucune covariable n'a été identifiée.

La biodisponibilité du natalizumab après administration sous-cutanée était de 84 %, comme estimé grâce à l'analyse pharmacocinétique de population actualisée. Après administration SC de 300 mg de natalizumab, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte en approximativement 1 semaine (t_{max} 5,8 jours, intervalle : entre 2 et 7,9 jours).

La C_{max} moyenne chez les participants atteints de SEP-RR était de 35,44 µg/mL (intervalle : entre 22,0 et 47,8 µg/mL), soit 33 % de la concentration maximum obtenue après perfusion intraveineuse.

L'administration de doses répétées de 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a conduit à une C_{min} comparable à celle observée avec la dose de 300 mg administrée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Le délai théorique d'atteinte de l'état d'équilibre était d'environ 24 semaines. Lors de l'administration intraveineuse et sous-cutanée de natalizumab (toutes les 4 semaines), les valeurs de C_{min} ont conduit à des liaisons à l'intégrine α4β1 comparables.

Distribution

Les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée ont des paramètres PK d'élimination (CL, V_{ss} et $t_{½}$) identiques et les mêmes ensembles de covariables décrits dans l'analyse pharmacocinétique de population actualisée.

Le volume de distribution médian à l'état d'équilibre était de 5,58 L (intervalle de confiance à 95 % : 5,27 à 5,92 L).

Élimination

Dans cette population, l'estimation de la médiane de la clairance linéaire était de 6,21 mL/h (intervalle de confiance à 95 % : 5,60 à 6,70 mL/h) et celle de la médiane de la demi-vie était de 26,8 jours. Le 95^{e} percentile de la demi-vie terminale est compris entre 11,6 et 46,2 jours.

L'analyse des 1 286 patients a permis d'étudier les effets de covariables sélectionnées, notamment le poids, l'âge, le sexe, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation, sur les paramètres pharmacocinétiques. Seuls le poids, la présence d'anticorps anti-natalizumab et la formulation utilisée dans les études de phase II ont modifié l'élimination du natalizumab. La clairance du natalizumab n'a pas augmenté de manière totalement proportionnelle au poids, puisqu'une variation de +/-43 % du poids n'a conduit qu'à une variation de -38 % à +36 % de la clairance. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants a augmenté la clairance du natalizumab d'un facteur d'environ 2,54, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Du fait de l'activité pharmacologique du natalizumab, une modification de la circulation des lymphocytes, une augmentation des globules blancs ainsi qu'une hypersplénie ont été observées dans la plupart des études *in vivo*. Ces modifications ont été réversibles et n'ont pas semblé provoquer d'effets toxiques.

Dans les études réalisées chez la souris, l'administration de natalizumab n'a pas provoqué de croissance ni d'apparition de métastases de tumeurs de type mélanome ou leucémie lymphoblastique.

Le natalizumab n'a exercé aucun effet clastogène ou mutagène dans les tests d'Ames ou dans les tests d'aberrations chromosomiques de cellules humaines. Il n'a, par ailleurs, présenté aucun effet dans les essais *in vitro* de prolifération de lignées tumorales intégrine α4-positives et aucune cytotoxicité.

Dans une étude réalisée chez le cobaye femelle à des doses supérieures aux doses administrées en clinique, une diminution de la fertilité a été observée. Le natalizumab n'a pas affecté la fertilité masculine.

L'effet du natalizumab sur la reproduction a été évalué dans 5 études : 3 chez le cobaye et 2 chez le singe *cynomolgus*. Ces études n'ont montré aucun signe de tératogénicité ainsi qu'aucun effet sur le développement des nouveau-nés. Une étude chez le cobaye a montré une faible diminution de la survie des nouveau-nés. Dans une étude chez le singe, le nombre d'avortements spontanés dans le lot traité par 30 mg/kg de natalizumab a été le double de celui observé dans le lot témoin apparié. Ceci a été expliqué par la fréquence élevée d'avortements spontanés observée dans les lots traités de la première cohorte d'animaux et qui n'a pas été observée dans la seconde cohorte. Aucun effet sur les taux d'avortements n'a été observé dans aucune autre étude. Une étude chez la femelle singe *cynomolgus* gravide a mis en évidence des modifications fœtales attribuées au natalizumab, notamment une faible anémie, une diminution des plaquettes, une augmentation du poids de la rate ainsi qu'une diminution du poids du foie et du thymus. Ces modifications ont été associées à une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique, ainsi qu'à une atrophie du thymus et à une diminution de l'hématopoïèse hépatique. Le taux des plaquettes était également diminué chez les nouveau-nés de mères traitées par le natalizumab jusqu'à la mise-bas ; cependant il n'a pas été observé d'anémie chez ces nouveau-nés. Toutes ces modifications observées à des doses supérieures à celles utilisées chez l'Homme ont disparu après élimination du natalizumab.

Chez le singe *cynomolgus* traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté
Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée totale allant jusqu'à 24 heures en incluant le temps de réchauffement à température ambiante pour l'administration. Les seringues peuvent être remises au réfrigérateur et utilisées avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte. La date et l'heure de sortie de la boîte du réfrigérateur doivent être notées sur la boîte. Éliminez les seringues si elles sont restées hors du réfrigérateur pendant plus de 24 heures. Ne pas utiliser de sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude pour réchauffer les seringues préremplies.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque seringue préremplie est en verre (de type 1A), munie d'un bouchon en caoutchouc et d'un protège-aiguille rigide thermoplastique, contenant 1 mL de solution. Une aiguille 27 Gauge est préfixée sur la seringue. Chaque seringue préremplie possède un système de protection de l'aiguille qui couvrira automatiquement l'aiguille exposée lorsque le piston sera complètement enfoncé.

Présentations :
Boîte contenant deux seringues préremplies de 150 mg, pour une dose.
Conditionnement multiple contenant six seringues préremplies de 150 mg (3 boîtes de deux), pour trois doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/346/002
EU/1/06/346/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2006
Date du dernier renouvellement : 18 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.