VEILLE

Dénomination Commune Internationale :
NATALIZUMAB

Nom commercial :
TYSABRI®

OMEDIT IDF 2021
Version : 10
Création : Octobre 2016
Révision : Novembre 2021

Tysabri® fait l'objet d'un PGR *(plan de gestion des risques),* ***de MARR (mesures additionnelles de réductions du risque)***

2006/ AMM européenne en monothérapie comme traitement de fond des formes agressives (très actives) de sclérose en plaques (SEP) **rémittente-récurrente** pour les patients :

- présentant une forme agressive (très actives) de la maladie malgré un traitement par **interféron bêta**
- présentant une sclérose en plaques **sévère d'évolution rapide**

05/2017 : JO/Inscription sur la liste en sus (JO 15/05/2017)

2012/ HAS – réévaluation CT : SMR important et ASMR III (modéré).

2013/ EMA – Modification du libellé d'AMM : « …formes très actives de la SEP rémittente récurrente malgré un traitement par interféron bêta et acétate de glatiramère » / Rapport CADTH traitements de la SEP //

2014/ EMA – MAJ EPAR en lien avec le risque de LEMP chez les patients négatifs pour le virus JC.

2015/ EMA – PRAC et MAJ – EPAR : données suivi grossesses // HAS - Guide ALD N°25 SEP / revue Cochrane SEP forme récurrente-rémittente / EMA – MAJ EPAR : signalements d'anémies hémolytiques graves.

2016

- **Mars/** EMA – MAJ EPAR : Augmentation du risque d'encéphalite / méningite herpétique conduisant à un arrêt du traitement et à la mise en route d'un traitement spécifique / Risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de ré administration du médicament / Finalisation de la procédure d'évaluation par le PRAC / Formulaires à remettre aux patients à l'instauration et après 2 ans de traitement / Suivi IRM des patients
- **Avril/** Lettre à l'attention des neurologues, radiologues et infirmières et infirmiers spécialisés dans la prise en charge de la SEP : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP.
- **Juillet**/ Publication d'un nouveau PNDS sur le diagnostic et le traitement de la SEP de l'enfant élaboré par le Centre de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant.
- **Septembre/** EMA – MAJ EPAR :
  - Modification du libellé d'AMM : « SEP rémittente-récurrente très active malgré un traitement bien conduit par au moins un traitement de fond »
  - Spécification de la conduite à tenir en cas de relai avec un traitement ayant une activité immunosuppressive (surveillance du risque de LEMP, NFS, fenêtre thérapeutique).
- **Octobre/** EMA – MAJ EPAR :
  - **Précaution d'emploi:** Interprétation du dosage des Ac antivirus JC dans le sérum pouvant être affecté par les échanges plasmatiques ou l'utilisation d'IgIV➔ **NE PAS EFFECTUER** l'analyse des Ac contre le virus JC **dans les deux semaines suivant**

un échange plasmatique en raison de l'élimination des Ac du sérum, ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

- **Risque de nécrose oculaire aiguë** (infection opportuniste fulminante au virus du groupe herpès) pouvant entrainer une **cécité**.

2017

- **Mai/** EMA – MAJ EPAR
  - Mention des résultats des études 101MS028 et 101MS328 étudiant l'utilisation du TYSABRI® dans la population pédiatrique ;
  - La population pédiatrique (< 18 ans) n'est plus contre indiquée mais la **sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies** et **aucune recommandation de posologie** n'est prodiguée.
  - **Contre-indication** élargie à l'**ensemble des traitements de fond de la SEP** (et plus uniquement avec le glatiramère et l'IFN bêta).
- **Juin/** Réévaluation HAS-CT : Les nouvelles données déposées par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent sous réserve d'une **réévaluation de la stratégie thérapeutique** (avis 21/06/2017).

2018

- **Octobre/** Réévaluation HAS-CT (avis 03/10/2018) : **SMR important, ASMR modifiée** III-> **IV**
- **Novembre : JO/Baisse du prix à compter du 2 janvier 2019 → 1 504,10€ TTC** (antérieurement 1671,22€ TTC) (JO 30/11/2018)

2019

- **Avril** : **HAS/ /Mise à jour du PNDS** de Juillet 2016 relatif à la **« Sclérose en plaques de l'enfant ».** PNDS réalisé sous l'égide de la Filière de santé Maladies Rares du système nerveux central Brain-Team (MIRCEM)
- **Juillet : HAS/ Fiche BUM** (Bon usage du médicament) – Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)
- **Novembre : EMA – MAJ EPAR**
  - PGR/ mesures additionnelles de réduction du risque. Analyse intermédiaire du registre TOUCH qui a mis en évidence **une réduction du risque de LEMP chez les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose** (intervalle entre les doses de 6 semaines) par rapport à l'intervalle standard (intervalle entre les doses de 4 semaines).
  - PGR/ mesures additionnelles de réduction du risque. Guide de prescription : **PEC de l'IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)**.

2020

- **Mai : EMA – MAJ EPAR**
  - Mise à jour de la rubrique **« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »** relative à l'ajout de données concernant la **prise en charge de LEMP.**
  - Mise à jour des **fréquences** de certains **effets indésirables**.

2021

- **Avril : EMA – MAJ EPAR relative à l'extension d'AMM** pour la nouvelle présentation de Tysabri® 150 mg solution injectable en seringue préremplie (sous-cutanée).
- **Juin : EMA – MAJ EPAR intégrant le risque de thrombocytopénie (**notamment de PTI), et précisant la conduite à tenir.
- **Août : EMA – MAJ EPAR** précisant les **modalités de surveillance du patient pendant et après l'administration** et actualisant les données en lien avec la **grossesse**.
- **Septembre : HAS/Avis CT du 08/09/2021 relatif à Tysabri 150mg/1ml, solution injectable en seringue préremplie (voie SC) → SMR important, ASMV V** (pas d'amélioration par rapport à Tysabri 300 mg, solution à diluer pour perfusion IV).
  N.B : La Commission regrette l'absence de mise à disposition d'un dosage à 300 mg permettant une seule injection sous-cutanée dans un contexte où la fréquence d'administration du traitement est mensuelle et au long cours.
- **Octobre : JO/Tysabri® 150mg/ml, solution injectable en seringue préremplie, voie SC (1ml) : agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus, publication du prix (JO 08/10/2021)**
- **Novembre : JO/Baisse de prix à compter du 15/12/2021** (JO 24/11/2021) → forme IV : 1353,69€ TTC (antérieurement 1504,10€ TTC) ; forme SC : 676,85€ TTC (antérieurement 752,05€ TTC)