

## **TYSEDMUS : « Suivi observationnel prospectif des patients atteints de sclérose en plaques et traités par Tysabri® (Natalizumab) dans les bases des données EDMUS en France »**

### **RESUME**

La SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Elle débute en moyenne à 30 ans, c'est-à-dire au moment où les personnes sont en pleine construction de leur vie personnelle, familiale, professionnelle et sociale. Elle diminue peu l'espérance de vie. Elle est la cause la plus fréquente de handicap neurologique chronique chez l'adulte jeune. La France appartient à une zone de prévalence forte avec environ une personne atteinte sur 1 000 habitants. Ainsi, on estime que près de 70 000 français sont touchés par cette affection invalidante.

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal anti-alpha4-intégrine humanisé. Il est le premier agent immunoactif sélectif indiqué dans la SEP. Les deux essais pivot de phase III (NEJM 2006<sup>1</sup> et NEJM 2006<sup>2</sup>) ont montré que le Natalizumab est deux fois plus efficace que les interférons bêta et l'acétate de glatiramère en termes de réduction de la fréquence des poussées et de risque d'accumulation du handicap. Ce médicament représente donc une avancée déterminante dans le traitement de fond de la SEP. Malheureusement, l'utilisation prolongée de ce traitement au-delà de 18 mois à deux ans en association avec d'autres médicaments de fond de la maladie expose à un risque d'infections opportunistes, en particulier de leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP). Le risque de cette dernière est estimé actuellement à 1 pour 1000. Il y a aussi une possibilité, au moins théorique, de cancers et de lymphomes, même si ce type de complications n'a pas été observé à ce jour. Pour ces différentes raisons, l'utilisation du Tysabri® a donné lieu à la mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR) par l'AFSSAPS.

Le Tysabri® est disponible en France depuis juin 2007. Son administration est mensuelle, en milieu hospitalier et en présence d'un neurologue. Les neurologues français spécialisés dans la prise en charge de la SEP sont organisés en un réseau qui couvre l'ensemble du territoire national et qui est basé sur l'utilisation du logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), spécialement développé pour collecter des informations sur les malades atteints de SEP. Ce réseau est coordonné par le Service de Neurologie A du CHU de Lyon. Dans l'organisation de ce PGR, l'AFSSAPS a décidé de tirer parti de l'existence de ce réseau et de lui confier la coordination et la réalisation de l'étude **TYSEDMUS : « Suivi observationnel prospectif des patients atteints de sclérose en plaques et traités par Tysabri® (Natalizumab) dans les bases des données EDMUS en France »**. Le Centre de Coordination EDMUS exercera son activité en étroite collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice qui, dans son domaine, interviendra comme coordonateur national des centres régionaux de pharmacovigilance français. A notre connaissance, c'est la première fois, au moins en neurologie, qu'un PGR n'est pas confié à la compagnie pharmaceutique qui commercialise le produit mais à une structure médicale et scientifique indépendante.

**Type d'étude :** Etude observationnelle prospective nationale multicentrique de phase IV. Une cohorte longitudinale prospective multicentrique de type exposé/non exposé est proposée.

**Objectif principal :** Déterminer le profil de sécurité d'emploi du natalizumab (à court, moyen et long terme). En particulier, l'incidence des événements suivants sera déterminée :

- réactions liées à la perfusion ;
- réactions allergiques ;
- apparition des anticorps anti-natalizumab et de leur persistance ;
- infections graves, en particulier opportunistes ;
- événements cardiovasculaires ;
- grossesses et leurs issues ;
- cancers ;
- autres signaux éventuels détectés après la commercialisation du produit.

---

<sup>1</sup> Rudick RA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:911-23.

<sup>2</sup> Polman CH et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 ; 354:899-910.

### **Objectifs secondaires :**

1. Décrire l'évolution clinique en terme de poussées et d'accumulation du handicap chez les patients traités par natalizumab
2. Déterminer les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription et évaluer son bon usage
3. Comparer l'incidence des infections graves, en particulier opportunistes, et des cancers dans la population exposée et la population non exposée au natalizumab.

### **Critères d'inclusion :**

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

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par interféron bêta. Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques récurrente-rémittente sévère 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.

**Nombre de malades pour la France entière susceptibles de bénéficier du traitement par Tysabri® en une année (population cible) : 1 000 à 1500**

**Critère de jugement principal :** l'apparition d'un événement indésirable survenant après une exposition au natalizumab.

### **Critères de jugement secondaires :**

1. L'évolution clinique de la SEP sous Tysabri (nombre et fréquence des poussées après l'instauration du traitement, aggravation du handicap)
2. Les conditions d'utilisation du natalizumab en situation réelle de prescription et son bon usage (respect des indications et des contre-indications).
3. Comparaison de l'incidence des infections graves, en particulier opportunistes et des cancers dans la population exposée et la population non exposée au natalizumab.

**Recueil des données :** l'ensemble des données collectées dans le cadre de cette étude seront saisies et analysées dans les bases EDMUS. Pour tout patient exposé au natalizumab, le neurologue complètera :

- *une fiche d'inclusion* comprenant les caractéristiques personnelles du patient avec l'histoire antérieure de la maladie, les antécédents médicaux, les traitements antérieurs et actuels, les données biologiques et la date et les résultats de la dernière IRM ;
- *une fiche mensuelle* de suivi des perfusions, remplie après chaque perfusion. En cas de survenue d'un effet indésirable grave ou de grossesse, les fiches spécifiques seront remplies.
- *une fiche de suivi semestrielle* contenant les informations sur l'évolution clinique (poussées, handicap,...)

Les données des patients seront collectées, transmises et saisies dans les bases EDMUS après chaque consultation médicale. La centralisation, la gestion et l'analyse des données seront réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Neuro-épidémiologie et Pharmaco-épidémiologie de CHU de Lyon.

**Durée de l'étude : 5 ans**