



**Tegsedi**<sup>®</sup>  
(inotersen) *injection*  
284 mg

***Une avancée qui  
donne du sens***



**TEGSEDI<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade I ou de stade II chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyréline héréditaire (ATTRh).<sup>1</sup>**

**Place de l'inotersen dans la stratégie thérapeutique :<sup>2</sup>**

La Commission de Transparence considère que TEGSEDI<sup>®</sup> est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO<sup>®</sup>, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Non remboursable, non disponible et non agréé aux collectivités à la date du 15/10/2020 (demande d'admission à l'étude).

Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 21/06/2018 au 11/02/2019.

Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I. Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## EN PRATIQUE, COMMENT PRESCRIRE TEGSEDI® À VOS PATIENTS ATTEINTS D'ATTRh ?<sup>1</sup>



- 284 mg d'inotersen



- En injection sous-cutanée

Grâce à une seringue préremplie à usage unique



- 1 fois par semaine

Dès l'initiation du traitement



- Traitement prêt à l'emploi,

ne nécessitant aucune reconstitution

### Le traitement par TEGSEDI® ne doit pas être initié en cas :<sup>1</sup>

- De numération plaquettaire  $< 100 \times 10^9/L$
- D'un rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU)  $\geq 113 \text{ mg/mmol}$  (1 g/g)
- De débit de filtration glomérulaire (DFGe)  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



# TEGSEDI® EN PRATIQUE

## ADMINISTRATION DE TEGSEDI®

- Les patients doivent être informés que l'injection doit être réalisée le même jour toutes les semaines.<sup>1,3</sup>
- En cas d'oubli, le patient doit prendre le plus tôt possible la dose oubliée. Si la prochaine injection doit se faire dans les 48 h, il est conseillé de ne pas prendre la dose oubliée et d'attendre la prochaine injection.<sup>1</sup>
- La posologie est de 284 mg d'inotersen par semaine en **injection sous-cutanée**. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction des valeurs de la numération plaquettaire<sup>1</sup> : se référer à la partie « Surveillance du taux de plaquettes » pour une information complète.

Avant d'initier TEGSEDI® et pendant le traitement avec TEGSEDI®, il faut :<sup>1</sup>

- Réaliser une numération plaquettaire
- Réaliser un débit de filtration glomérulaire (DFGe) et un ratio protéines/créatinine urinaire (RPCU)
- Réaliser un bilan hépatique
- S'assurer de l'absence de grossesse et/ou de l'utilisation d'une contraception efficace
- Prévoir une supplémentation en vitamine A

## RÉSUMÉ DES ÉTAPES DE L'INJECTION<sup>3</sup>

1 Nettoyer le site d'injection



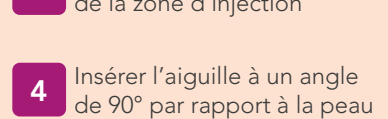
5 Injecter TEGSEDI®



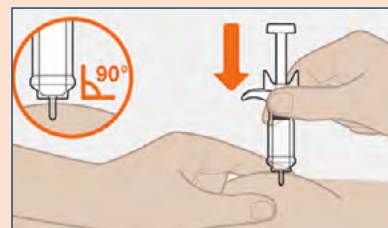
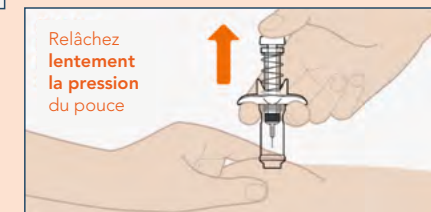
2 Retirer verticalement le capuchon de l'aiguille



3 Pincer la peau autour de la zone d'injection



6 Retirer l'aiguille en soulevant l'ensemble de la seringue verticalement



Vous êtes invité(e) à vous référer à la notice du produit pour plus d'informations sur l'administration de TEGSEDI®.

# TEGSEDI® EN PRATIQUE

## SURVEILLANCE DU TAUX DE PLAQUETTES<sup>1</sup>

- Le traitement par TEGSEDI® peut être associé à une réduction du taux de plaquettes chez les patients atteints d'ATTRh, ce qui peut entraîner une thrombopénie.
- Une surveillance attentive et régulière est importante et doit être réalisée toutes les deux semaines ou plus souvent (en fonction de la numération plaquettaire).**

Recommandations pour le suivi de la numération plaquettaire et du traitement par TEGSEDI® :

Taux de plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	Fréquence de surveillance	Conduite à tenir sur l'administration
> 100	Toutes les 2 semaines	Maintenir une injection hebdomadaire de 284 mg.
≥ 75 à 100 *	Toutes les semaines	Réduire la fréquence de dose de 284 mg à toutes les 2 semaines.
< 75 *	Deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de 3 valeurs successives supérieures à 75 x 10 <sup>9</sup> /L, puis contrôle hebdomadaire.	Interrompre les administrations jusqu'à l'obtention de 3 valeurs successives >100 x 10 <sup>9</sup> /L. Une ré-initiation sera réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 50 †	Deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de 3 valeurs successives supérieures à 75 x 10 <sup>9</sup> /L, puis contrôle hebdomadaire. Des contrôles plus fréquents sont à considérer en cas de présence de facteurs de risque de saignement.	Interrompre les administrations jusqu'à l'obtention de 3 valeurs successives >100 x 10 <sup>9</sup> /L. Une ré-initiation sera réduite à 284 mg toutes les 2 semaines. Corticoïdes à considérer en cas de facteurs de risque de saignement déjà présents.
< 25 †	Chaque jour jusqu'à l'obtention de 2 valeurs successives supérieures à 25 x 10 <sup>9</sup> /L. Puis surveillance deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de 3 valeurs successives supérieures à 75 x 10 <sup>9</sup> /L. Puis surveillance hebdomadaire jusqu'à l'obtention d'une valeur stable.	Arrêt du traitement. Corticostéroïdes recommandés.

\* Si l'examen suivant confirme le résultat de l'examen initial, ajuster la fréquence de la surveillance et des administrations, conformément aux recommandations indiquées dans le tableau.

‡ Les facteurs de risque additionnels incluent un âge > 60 ans, un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, et/ou des antécédents d'événements hémorragiques majeurs.

† A moins que les corticoïdes ne soient contre-indiqués, il est fortement recommandé d'administrer une glucocorticothérapie à visée de réversion du déclin de la numération plaquettaire. Les patients qui arrêtent le traitement par inotersen en raison d'une numération plaquettaire inférieure à 25 x 10<sup>9</sup>/L ne doivent pas reprendre le traitement.

## SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE<sup>1</sup>

Des cas de glomérulonéphrite sont survenus chez des patients traités par TEGSEDI®.

- Le ratio protéines/créatinine urinaire (RPCU) et le débit de filtration glomérulaire (DFGe) doivent être contrôlés tous les 3 mois ou plus souvent en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique et/ou d'une amylose rénale.**
- Les patients qui ont un RPCU supérieur ou égal à deux fois la limite supérieure de la normale ou un DFGe < 60 mL/min, confirmé par une 2<sup>e</sup> analyse et en l'absence d'autres explications, doivent être **contrôlés toutes les 4 semaines.**
- En cas de RPCU ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), confirmé par une 2<sup>e</sup> analyse, l'administration d'inotersen doit être interrompue** pendant que l'évaluation et la recherche d'une glomérulonéphrite aiguë est entreprise. L'inotersen doit être définitivement arrêté si le diagnostic de glomérulonéphrite aiguë est confirmé. Si celui-ci est exclu, l'administration d'inotersen pourra être reprise si cela est cliniquement indiqué et après amélioration de la fonction rénale.
- L'instauration précoce d'un **traitement immunosuppresseur** doit être envisagée si un **diagnostic de glomérulonéphrite est confirmé.**
- La prudence est de rigueur avec les médicaments néphrotoxiques et les autres médicaments qui pourraient altérer la fonction rénale.

# ÉTUDE NEURO-TTR\*

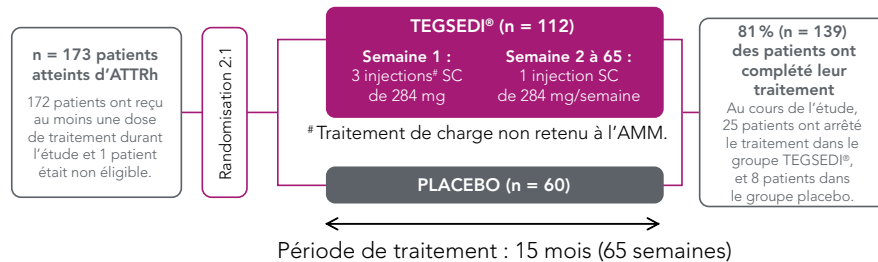
## MÉTHODOLOGIE<sup>4</sup>

Étude de phase III, multicentrique (24 centres dans 10 pays), randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 15 mois, réalisée chez des patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh) avec polyneuropathie de stade 1 ou 2.

## OBJECTIF DE L'ÉTUDE<sup>4</sup>

Évaluer l'efficacité et la tolérance de TEGSEDI® *versus* placebo chez des patients atteints d'ATTRh avec polyneuropathie de stade 1 ou 2 en présence ou pas d'une cardiomyopathie.

## DESIGN DE L'ÉTUDE<sup>4</sup>



- Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine A selon la dose quotidienne recommandée (≈ 3 000 UI/jour).
- Les patients ont été stratifiés en fonction du stade de la maladie (stade 1 *versus* stade 2), de la présence de mutation TTR (Val30Met *versus* non Val30Met) et des antécédents de traitement par tafamidis ou difflunisal\*\* (oui *versus* non) ainsi qu'en fonction de la présence de cardiomyopathie (ATTRh-CM) (groupe CM-écho).

## CRITÈRES PRIMAIRES D'EFFICACITÉ<sup>4</sup>

### Variation à la semaine 66 par rapport à l'inclusion

#### mNIS + 7

8 composants mesurant l'atteinte neurologique  
**-22,3 < Score < 346,3**  
 Diminution du score = amélioration clinique  
 Différence de 2 points correspondant à une différence significative minimale cliniquement pertinente

#### NORFOLK QoL-DN

35 items répartis en 5 domaines mesurant la qualité de vie  
**-4 < Score < 136**  
 Diminution du score = amélioration de la qualité de vie

\* Étude versée à l'AMM de TEGSEDI®.  
 \*\* Médicament ne disposant pas d'AMM en France.

## CRITÈRES SECONDAIRES ET TERTIAIRES D'EFFICACITÉ<sup>4</sup>

- Évaluation par composantes du score mNIS+7.
- Évaluation par domaines du questionnaire Norfolk QoL-DN.
- Questionnaire SF-36 (qualité de vie).

## CRITÈRES DE TOLÉRANCE<sup>4</sup>

Évaluation des effets indésirables à compter de la première dose jusqu'à la fin de l'étude : examens biologiques, signes vitaux, ECG à 12 dérivations, électro-rétinographie (ERG) (détection de signes précoces d'une carence en vitamine A).

## CRITÈRES D'INCLUSION<sup>4</sup>

- Patients âgés de 18 à 82 ans.
- Diagnostic d'amylose à transthyrétine héréditaire avec polyneuropathie, de stade 1 (patients sans assistance ambulatoire) ou 2 (patients nécessitant une assistance ambulatoire).
- Score NIS : 10 à 130.
- Mutation du gène TTR.
- Présence de dépôts amyloïdes confirmée à la biopsie.

## CRITÈRES D'EXCLUSION<sup>4</sup>

- Anomalies biologiques cliniquement significatives.
- Indice de performance de Karnofsky ≤ 50.
- Autres causes de polyneuropathie (en plus de l'amylose à transthyrétine héréditaire).
- Antécédent de transplantation hépatique.
- Insuffisance cardiaque de grade NYHA ≥ III.

## CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES À L'INCLUSION<sup>1</sup>

	Placebo (n = 60)	TEGSEDI® (n = 112)
Âge (années), moyenne (E-T)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65 ans et plus, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hommes, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, moyenne (E-T)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, moyenne (E-T)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stade de la maladie, n (%)		
Stade 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stade 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutation TTR V30M <sup>1</sup> , n (%)		
Oui	33 (55,0)	56 (50,0)
Non	27 (45,0)	56 (50,0)
Antécédent de traitement par tafamidis ou difflunisal <sup>1</sup> , n (%)		
Oui	36 (60,0)	63 (56,3)
Non	24 (40,0)	49 (43,8)
ATTRh-CM <sup>2</sup> , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Ancienneté de l'ATTRh-PN <sup>3</sup> (mois) moyenne (E-T)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Ancienneté de l'ATTRh-CM <sup>3</sup> (mois) moyenne (E-T)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

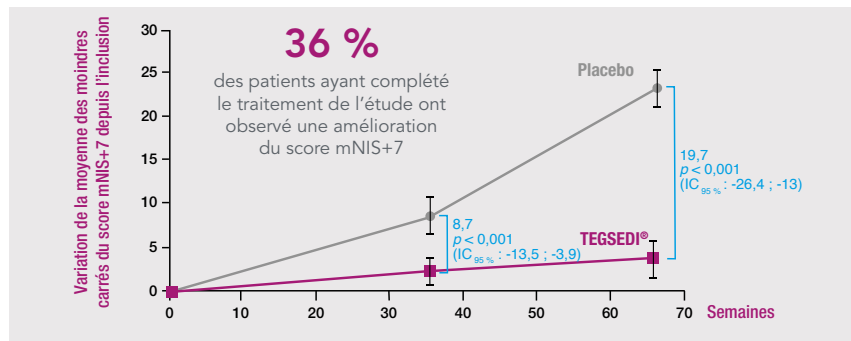
1. D'après la base de données cliniques.  
 2. Défini comme regroupant tous les patients présentant un diagnostic d'amylose à transthyrétine héréditaire avec cardiomyopathie (ATTRh-CM) lors de l'inclusion dans l'étude ou ayant une épaisseur de la paroi ventriculaire gauche > 1,3 cm à l'échocardiogramme sans antécédent connu d'hypertension persistante.  
 3. Durée depuis l'apparition des symptômes jusqu'à la date de signature du consentement éclairé.

# ÉTUDE NEURO-TTR\*

## CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ : SCORE mNIS+7<sup>4</sup>

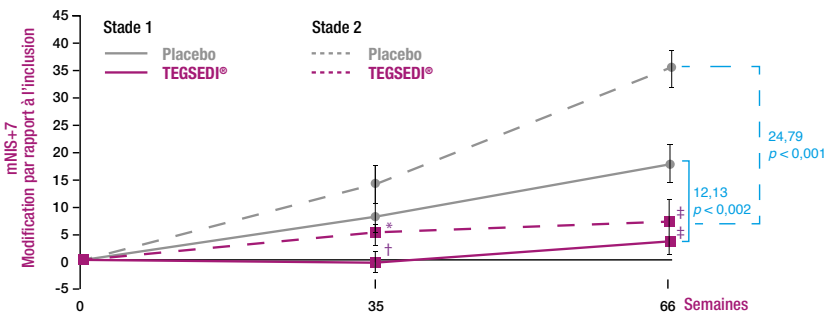
Bénéfice statistiquement significatif en faveur du traitement par TEGSEDI® sur la variation du score composite mNIS+7 à la semaine 66 par rapport aux valeurs initiales

Variation du score composite mNIS+7 à la semaine 66 par rapport à l'inclusion



- À la fin de l'étude les patients recevant TEGSEDI® avaient une augmentation de + 5,8 points en moyenne (IC<sub>95%</sub> : 1,6 ; 10) par rapport à l'inclusion versus 25,5 points (IC<sub>95%</sub> : 20,2 ; 30,8) pour les patients du groupe placebo.

TEGSEDI® montre un bénéfice statistiquement significatif dans le ralentissement de la maladie<sup>4</sup>

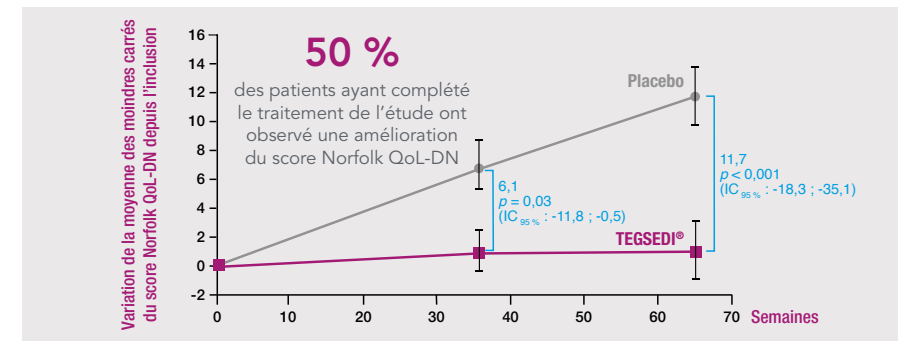


→ Les résultats dans les différents sous-groupes stratifiés (V30M/non V30M, (oui/non) à la semaine 66 ont montré un bénéfice statistiquement significatif dans tous les sous-groupes sauf un (groupe CM-écho ;

## CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ : SCORE NORFOLK QoL-DN<sup>4</sup>

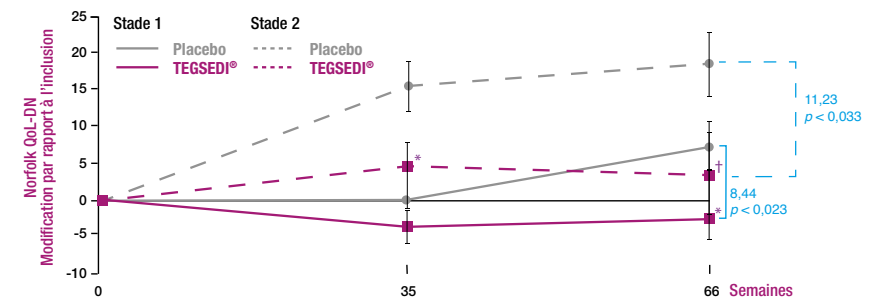
Bénéfice statistiquement significatif en faveur du traitement par TEGSEDI® sur la variation du score total Norfolk QoL-DN à la semaine 66 par rapport aux valeurs initiales

Variation du score total Norfolk QoL-DN à la semaine 66 par rapport à l'inclusion



- À la fin de l'étude les patients recevant TEGSEDI® avaient une augmentation de + 1,0 point en moyenne (IC<sub>95%</sub> : -3,2 ; 5,2) par rapport à l'inclusion versus 12,7 points (IC<sub>95%</sub> : 7,4 ; 17,9) pour les patients du groupe placebo.

sement de la progression pour les patients au stade 1 et au stade 2



stade 1/stade 2, traitement antérieur (oui/non), présence d'une ATTRh-CM significatif dans tous les sous-groupes sur la base du score composite  $p = 0,067$  sur la base du score total Norfolk QoL-DN.<sup>1</sup>

\* Étude versée à l'AMM de TEGSEDI®.

\*  $p < 0,05$  ; †  $p < 0,01$  ; ‡  $p < 0,001$ .

# ÉTUDE NEURO-TTR\*

## TOLÉRANCE<sup>4</sup>

Évènements indésirables <sup>△</sup> (EI), n (%)	TEGSEDI® (n = 112)	Placebo (n = 60)
Tous EI	111 (99)	60 (100)
EI liés au traitement de l'étude <sup>†</sup>	87 (78)	23 (38)
EI graves	36 (32)	13 (22)
EI graves liés au traitement de l'étude <sup>†</sup>	8 (7)	1 (2)
Glomérulonéphrite	3 (3) <sup>‡</sup>	0
Thrombocytopénie	2 (2)	0
Thrombose veineuse profonde	1 (<1)	1 (2)
Hémorragie intracrânienne	1 (<1) <sup>§</sup>	0
Néphrite tubulo-interstitielle	1 (<1) <sup>¶</sup>	0
Embolie pulmonaire	1 (<1)	0
Embolie cérébrale	1 (<1)	0
Myélopathie	1 (<1)	0
Décès	5 (4)	0

<sup>△</sup> Les EI présentés sont les EI survenus entre la prise de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement et la fin de l'étude (incluant la période de suivi post-traitement).

<sup>†</sup> Patients présentant des évènements indésirables considérés comme étant liés ou potentiellement liés au traitement par l'investigateur, ainsi que les patients avec des données manquantes sur la relation entre l'EI et le traitement de l'étude.

<sup>‡</sup> Pour un des patients une insuffisance rénale aiguë avait initialement été rapportée, mais une biopsie a finalement révélé une glomérulonéphrite.

<sup>§</sup> Hémorragie intracrânienne associée à une thrombopénie de grade 4.

<sup>¶</sup> Le patient avait également une glomérulonéphrite confirmée par une biopsie.

\* Étude versée à l'AMM de TEGSEDI®.

- 5 décès sont survenus dans le groupe TEGSEDI® au cours de l'étude :
  - 4 étaient considérés comme étant liés à la progression ou à une complication de la maladie :
    - 2 décès pour cause de cachexie,
    - 1 décès pour cause de perforation gastro-intestinale,
    - 1 décès pour cause d'insuffisance cardiaque congestive.
  - 1 patient a présenté une hémorragie intracrânienne d'issue fatale associée à un taux de plaquettes < 25 x 10<sup>9</sup>/L (survenue avant la mise en place d'un contrôle régulier des plaquettes).
- 3 patients ont eu une glomérulonéphrite dans le groupe TEGSEDI®. Une biopsie rénale a montré des caractéristiques pathologiques complexes compatibles avec une glomérulonéphrite à croissants additionnée à une amylose (2 des cas) et avec une fibrose interstitielle.
- Les **EI les plus fréquents** (≥ 10 %) étaient : nausées, fièvre, frissons, vomissements, anémie, thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes ; certains tels que nausées, vomissements et anémie sont des symptômes ou complications connus de la maladie. L'incidence était au moins deux fois plus importante dans le groupe TEGSEDI® que dans le groupe placebo. L'incidence des hémorragies était similaire dans les deux groupes.
- Le taux moyen de réactions au site d'injection était de 1,1 % dans le groupe TEGSEDI® (environ 80 % d'injections réalisées à domicile dans les deux groupes de l'étude). 97 % des réactions étaient de sévérité légère.
- Les autres paramètres de tolérance étudiés, incluant les signes vitaux, le changement de masse corporelle, l'intervalle QT corrigé (formule de Fridericia), la prise de traitements concomitants et les résultats de l'électrorétinogramme, étaient similaires entre les deux groupes de l'étude ou modifiés de manière favorable au cours du traitement par inotersen.
- Aucune manifestation de déficience en vitamine A n'a été observée.



# BON USAGE DE TEGSEDI® 1

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Numération plaquettaire  $< 100 \times 10^9/L$  avant l'initiation du traitement
- Rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU)  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) avant l'initiation du traitement
- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Insuffisance hépatique sévère

## MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### THROMBOPÉNIE

- **Avant l'instauration du traitement** : numération plaquettaire.
- **Pendant le traitement** : numération plaquettaire toutes les 2 semaines ; précautions particulières chez les patients âgés et chez les patients recevant des médicaments antithrombotiques, antiagrégants plaquettaires ou des médicaments qui peuvent diminuer le taux de plaquettes et chez ceux ayant des antécédents d'épisodes d'hémorragie majeure.
- **Après le traitement** : numération plaquettaire à poursuivre pendant 8 semaines.

### GLOMÉRULONÉPHRITE / DIMINUTION DE LA FONCTION RÉNALE

- **Avant l'instauration du traitement** : évaluation de la fonction rénale (DFGe et RPCU).
- **Pendant le traitement** : contrôle du RPCU et du DFGe tous les 3 mois ou plus fréquemment si cliniquement indiqué, en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique et/ou d'une amylose rénale. La prudence est de rigueur avec les médicaments néphrotoxiques et les autres médicaments qui pourraient altérer la fonction rénale.
- **Après le traitement** : contrôle du RPCU et du DFGe à poursuivre pendant 8 semaines.

## CARENCE EN VITAMINE A

- **Avant l'instauration du traitement** : en cas de taux de vitamine A (rétinol) en dessous de la limite inférieure de la normale, des mesures correctrices doivent être prises et les éventuels symptômes ou signes oculaires de carence en vitamine A doivent être résolus avant l'initiation de l'inotersen.
- **Pendant le traitement** : supplémentation orale d'environ 3 000 UI par jour de vitamine A afin de réduire le risque potentiel de toxicité oculaire due à la carence en vitamine A ; il est recommandé d'adresser les patients à un ophtalmologiste s'ils développent des symptômes oculaires compatibles avec une carence en vitamine A\*.

## SURVEILLANCE HÉPATIQUE

- **Avant l'instauration du traitement** : dosage des enzymes hépatiques.
- **Pendant le traitement** : dosage des enzymes hépatiques 4 mois après l'instauration du traitement par TEGSEDI®, puis une fois par an ou plus fréquemment si cliniquement indiqué.

## PRÉCAUTIONS D'EMPLOI / INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation** : de médicaments antithrombotiques, d'antiagrégants plaquettaires et de médicaments susceptibles de diminuer le taux de plaquettes, par exemple acide acétylsalicylique, clopidogrel, warfarine, héparine, héparines de bas poids moléculaire, inhibiteurs du facteur Xa tels que rivaroxaban et apixaban et inhibiteurs de la thrombine tels que dabigatran.
- **Des précautions s'imposent en cas d'administration concomitante** : de médicaments néphrotoxiques et d'autres médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale tels que les sulfamides, les antagonistes de l'aldostérone, les anilides, les alcaloïdes naturels de l'opium et les autres opioïdes.

\* Notamment baisse de la vision nocturne ou cécité nocturne, sécheresse oculaire persistante, inflammation oculaire, inflammation ou ulcération cornéenne, épaissement de la cornée, perforation cornéenne.



# BON USAGE DE TEGSEDI® 1

## POPULATIONS PARTICULIÈRES

Populations particulières	Conduite à tenir
Sujets âgés ≥ 65 ans	Aucun ajustement posologique nécessaire
Insuffisants rénaux	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuffisance rénale légère ou modérée : aucun ajustement posologique nécessaire</li><li>• Patients ayant un rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> : l'inotersen ne doit pas être utilisé.</li><li>• Surveillance du RPCU et du DFGe pendant le traitement par l'inotersen du fait du risque de glomérulonéphrite et de diminution possible de la fonction rénale.</li><li>• Glomérulonéphrite aiguë confirmée : arrêt définitif du traitement.</li></ul>
Insuffisants hépatiques	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuffisance hépatique légère ou modérée : aucun ajustement posologique nécessaire</li><li>• Insuffisance hépatique sévère : l'inotersen ne doit pas être utilisé.</li></ul>
Patients recevant une transplantation hépatique	L'inotersen n'a pas été évalué chez les patients recevant une transplantation hépatique. Il est donc recommandé d'arrêter l'administration d'inotersen chez ces patients.
Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité de l'inotersen chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

- L'inotersen peut réduire le taux plasmatique de vitamine A, qui est crucial pour le développement normal du fœtus. Il n'est pas connu si une supplémentation en vitamine A est suffisante pour réduire le risque sur le fœtus. Pour cette raison, une grossesse doit être exclue avant la décision d'initiation d'un traitement par inotersen et il faut s'assurer d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

### GROSSESSE

- Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation d'inotersen chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes en regard de la toxicité sur la reproduction. En raison du risque potentiel tératogénique lié au taux variable de vitamine A, l'inotersen ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique requiert un traitement par inotersen. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par inotersen.

### ALLAITEMENT

- On ne sait pas si l'inotersen/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacologiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré que les métabolites de l'inotersen sont excrétés dans le lait maternel. On ne peut donc exclure un risque pour le nouveau-né/l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec TEGSEDI® en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### FERTILITÉ

- Aucune information n'est disponible sur les effets de l'inotersen sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont indiqué aucun impact de l'inotersen sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

# BON USAGE DE TEGSEDI® 1

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

## PROFIL DE TOLÉRANCE GÉNÉRALE

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par TEGSEDI® étaient des événements associés à des réactions au site d'injection (50,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient : nausées (31,3 %), anémie (27,7 %), céphalées (23,2 %), fièvre (19,6 %), œdème périphérique (18,8 %), frissons (17,9 %), vomissements (15,2 %), thrombopénie (13,4 %) et diminution de la numération plaquettaire (10,7 %).

Classe de systèmes d'organes	EI très fréquents	EI fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie, Anémie, Diminution du taux de plaquettes	Éosinophilie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique, Hypotension, Hématome
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases
Affections gastro-intestinales	Vomissements, Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Rash
Affections du rein et des voies urinaires		Glomérulonéphrite, Protéinurie, Insuffisance rénale, Atteinte rénale aiguë, Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Pyrexie, Frissons, Réactions au site d'injection*, Œdème périphérique	Syndrome pseudo-grippal, Gonflement des membres, Coloration anormale au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion

\* Comprend : douleur, érythème, prurit, gonflement, éruption cutanée, induration, ecchymose et hémorragie au site d'injection.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

## MISE EN PLACE DE MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE

Dans ce cadre, des documents d'information sont disponibles :

- une carte destinée au patient (format portefeuille) qu'il doit avoir sur lui
- un carnet de suivi destiné au patient lui donnant des explications sur son traitement, ses injections et où il pourra noter les informations relatives à son suivi de traitement.

**Il est important de consulter ces documents avant de prescrire le médicament et de les remettre aux patients.**

## RÉFÉRENCES

- 1 • Résumé des Caractéristiques du Produit TEGSEDI®.
- 2 • HAS. Avis de la Commission de la Transparence de TEGSEDI® du 17 avril 2019.
- 3 • Notice du produit TEGSEDI®.
- 4 • Benson MD, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:22-31.(+Appendix NEJM, fig.S2, C, D, p9).

## LEXIQUE

**DFGe** : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

**mNIS+7** : modified Neuropathy Impairment Score +7

**Norfolk QoL-DN** : Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy

**SC** : sous-cutanée

**RPCU** : Rapport Protéines/Créatinine Urinaire



Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/> ou scannez le QR code ci-contre.



**Tegsedi**<sup>®</sup>  
(inotersen) *injection*  
284 mg

INO-002-2020, visa n° 20/10/60789511/PM/002 - Décembre 2020

**AKCEA**<sup>®</sup>  
THERAPEUTICS

Tél. : 01 46 10 47 77  
E-mail : [info.fr@akceatx.com](mailto:info.fr@akceatx.com)