



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 SEPTEMBRE 2021

natalizumab

TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en administration sous-cutanée par rapport à la présentation TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion en administration intraveineuse déjà disponible.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie indiquée dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).

Cette spécialité, administrée par voie sous-cutanée (SC) avec un conditionnement primaire en seringue préremplie, est un complément de gamme de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion administrée par voie intraveineuse (IV) conditionnée en flacon.

La dose validée pour une administration SC est identique à celle actuellement administrée par voie IV, soit 300 mg de natalizumab toutes les quatre semaines. Par conséquent, il est à noter que l'administration SC nécessite l'injection consécutive de deux seringues préremplies de TYSABRI (natalizumab) 150 mg (réalisées sur un site d'injection différent), dans un délai maximal de 30 minutes entre les deux injections.

Le laboratoire a été interrogé sur l'absence de mise à disposition d'une seringue préremplie à la dose de 300 mg. La mise à disposition d'une seringue préremplie à 150 mg de natalizumab a été expliquée par le fait que seules les seringues de 1 mL étaient disponibles lors du développement clinique du produit et que le natalizumab précipite au-delà d'une concentration à 150 mg/mL.

La mise à disposition d'une seringue préremplie à 300 mg de natalizumab permettant une administration unique par voie SC n'est pas envisagée à ce jour par le laboratoire.

La demande d'inscription de TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie ne porte que sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités car comme pour la forme IV actuellement disponible, la forme SC est réservée à l'usage hospitalier avec une nécessité d'administration par un professionnel de santé et d'une surveillance du patient pendant les injections sous-cutanées et pendant l'heure qui suit afin de détecter les signes et symptômes de réaction à l'injection, y compris l'hypersensibilité. Dans ce cadre, le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles.

Par ailleurs, il est rappelé, conformément au RCP¹, que les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance au long cours en vue de détecter les signes et symptômes précoces évocateurs de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Ce risque de LEMP doit être évalué tenant compte des facteurs de risque identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur et la présence d'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. A ce titre, il est recommandé de doser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative.

La poursuite du traitement au-delà de 2 ans ne devra être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risque du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient, en particulier au regard de ce risque accru de LEMP.

Pour rappel, dans l'avis de réévaluation du 3 octobre 2018² de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion, la Commission a considéré que le service médical rendu restait important dans l'indication de l'AMM et que TYSABRI (natalizumab) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA (fingolimod).

¹ RCP de la spécialité TYSABRI : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf

² Avis Commission de la Transparence TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/tysabri_picreeval_avis3_ct16918.pdf

02 INDICATION

« 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 du RCP).

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. »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie sont les médicaments utilisés dans le traitement des formes très actives de SEP-RR.

03.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons					
AVONEX (interféron-β1a) Biogen	<ul style="list-style-type: none"> - SEP-RR ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant³, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP. 	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
BETAFERON (interféron-β1b) Bayer Santé	<ul style="list-style-type: none"> - SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant², accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. 	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
EXTAVIA (interféron-β1b) Novartis Pharma	<ul style="list-style-type: none"> - SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant², accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles 	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui

³ Les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant eu un seul événement démyélinisant.

	ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.				
REBIF (interféron-β1a) <i>Merck Serono</i>	SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; - des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ² accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (REBIF 44 µg et REBIF 8,8 µg/22 µg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées.	Dernier RI : 11 janvier 2017	Important	Sans objet	Oui
PLEGRIDY (interféron-β1a pégylé) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription: 15 avril 2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Autres principes actifs					
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	SEP-RR	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
ZEPOSIA (ozanimod) <i>Celgene SAS</i>	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 2 décembre 2020	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.	Non
OCREVUS (ocrelizumab) <i>Roche</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 30 mai 2018	Important	ASMR III <i>versus</i> interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	Oui
AUBAGIO (tétriflunomide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Dernier RI : 2 octobre 2019	Important	Important	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription : 7 mai 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	SEP-RR	Réévaluation : 3 octobre 2018	Modéré dans les formes très actives de SEP-RR malgré un	ASMR V dans la stratégie thérapeutique des SEP-RR très actives malgré un traitement complet et bien conduit de 1 ^{ère} ligne ou de 2 ^{ème} ligne, prenant en compte :	Oui

			traitement complet et bien conduit de 1ère ligne ou de 2 ^{ème} ligne, Insuffisant dans les autres formes	<ul style="list-style-type: none"> - les données initiales démontrant la supériorité de LEMTRADA versus interféron β-1a dans les SEP RR peu actives ; - les analyses post-hoc issues des études pivots dans les SEP-RR très actives ; - l'absence de donnée dans les formes sévères de SEP-RR telle que définies par la Commission ; - l'absence de données de comparaison directe versus les comparateurs cliniquement pertinents de l'alemtuzumab dans la SEP RR très active alors que ces comparaisons étaient réalisables ; - les données observationnelles et de comparaison indirecte qui suggèrent l'absence de différence versus les comparateurs cliniquement pertinents en termes de taux annualisé de poussées et/ou de progression du handicap ; - et le profil de tolérance défavorable de l'alemtuzumab notamment marqué par des risques fréquents d'affections auto-immunes graves et d'infections sévères 	
GILENYA (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i>	<p>En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. 	Réévaluation : 3 octobre 2018	Important	<p>ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron β-1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque. 	Oui
MAVENCLAD (cladribine)	« MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques	Réévaluation : 27 mai 2020	Faible	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en 	Non

<i>Merck Serono</i>	(SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). »			<p>termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison <i>versus</i> traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),</p> <ul style="list-style-type: none"> - la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement, - les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM, - et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM, <p>la Commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.</p>	
KESIMPTA (ofatumumab) <i>Novartis Pharma</i>	« Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »	Inscription : 5 mai 2021	Important	<p>KESIMPTA (ofatumumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab). 	Non

La spécialité PONVORY (ponesimod) dispose d'une AMM depuis le 19 mai 2021 dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Cette spécialité n'a pas encore été évaluée par la Commission à la date du présent avis. Par conséquent, il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

A noter que la spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) indiquée dans le traitement de fond en monothérapie des adultes présentant des formes très actives de SEP-RR est en arrêt de commercialisation depuis le 16 février 2020. La radiation de LEMTRADA (alemtuzumab) de la liste des spécialités agréées aux collectivités entrera prochainement en vigueur.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge repose également sur :

- les soins de supports et les traitements de la douleur en particulier ;
- la rééducation ;
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère) ;
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens ;
- et les dispositifs médicaux : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

Ces comparateurs non médicamenteux étant utilisés en association avec les traitements médicamenteux, ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus, ainsi que la spécialité PONVORY (ponesimod) dans l'attente de son évaluation par la Commission et sous réserve des conclusions.

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données des deux études cliniques ayant étayé la demande d'AMM de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie :

- L'étude de phase I DELIVER⁴, randomisée, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et la tolérance de l'administration d'une dose unique de 300 mg de natalizumab par voies SC ou intramusculaire (IM) par rapport à une administration par voie IV, chez des patients adultes naïfs de traitement par natalizumab et atteints de SEP récurrente (SEP-R) ou de SEP secondairement progressive (SEP-SP),
- L'étude de phase II de recherche de dose REFINE⁵, randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques du natalizumab dont 150 mg et 300 mg par voies IV et SC administrés toutes les 4 ou 12 semaines, chez des patients adultes atteints de SEP-RR.

04.1 Efficacité

► Etude de phase I DELIVER⁴

L'objectif principal de l'étude était de comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de doses uniques de 300 mg de natalizumab, administrées par voie SC ou IM, avec celles des doses de 300 mg de natalizumab administrées en perfusion intraveineuse chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Au total, 76 patients atteints de SEP-RR (n=24) ou de SEP-SP (n=52) ont été inclus dans l'étude. Parmi les patients atteints de SEP-RR, 12 patients ont été inclus dans les groupes SC et IV, respectivement. Parmi les patients atteints de SEP-SP, 16 patients ont été inclus dans le groupe IV, 14 patients dans le groupe SC et 15 patients dans le groupe IM.

Les principaux résultats en termes de pharmacocinétique ont été les suivants : la biodisponibilité du natalizumab après administration SC était de 82%, comme estimé grâce à l'analyse pharmacocinétique de population actualisée. Après administration SC de 300 mg de natalizumab,

⁴ Plavina T., et al. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. J Clin Pharmacol. 2016;56(10):1254-62.

⁵ Trojano M., et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2021 Apr 6;13524585211003020.

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 multiples de 300 mg par voie SC toutes les 4 semaines a conduit à une $C_{résid}$ comparable à celle de 300 mg administrée par voie IV toutes les 4 semaines. Le délai théorique d'atteinte de l'état d'équilibre était d'environ 24 semaines.

Les voies d'administration IV et SC ont des paramètres pharmacocinétique d'élimination (CL , $V_{ée}$ et $t_{1/2}$) 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 (5,27–5,92 L, intervalle de confiance à 95%).

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

► Etude de phase II REFINE⁵

L'objectif principal de cette étude de recherche de dose était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du natalizumab, administré selon plusieurs schémas thérapeutiques chez des patients atteints de SEP-RR.

Parmi les critères d'inclusion, les patients ont reçu du natalizumab pendant au moins 12 mois précédant la randomisation et n'ont pas présenté de poussées durant les 12 mois précédant la randomisation.

Le critère de jugement principal de cette étude était le nombre cumulé de nouvelles 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).

Au total, 290 patients atteints de SEP-RR ont été inclus et traités sur une durée de 60 semaines parmi lesquels 137 patients ont été traités par voie SC et 153 patients ont été traités par voie IV selon les schémas d'administration toutes les 4 semaines (correspondant à l'AMM validée de TYSABRI) ou toutes les 12 semaines, à la dose de 300 mg ou de 150 mg.

En termes de résultats, la moyenne (ET) des lésions uniques combinées pour le groupe 300 mg par voie SC toutes les 4 semaines était faible (0,02 (0,151) lésions, n=44) et comparable à celle du groupe 300 mg par voie IV toutes les 4 semaines (0,23 (1,262) lésions, n=52).

Le nombre de lésions uniques combinées dans les groupes de traitement selon un schéma d'administration toutes les 12 semaines était significativement plus élevé que dans les groupes de schéma de traitement toutes les 4 semaines, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré des groupes à ce schéma thérapeutique toutes les 12 semaines.

► Données de pharmacocinétiques de la forme sous-cutanée issues du RCP

« La pharmacocinétique du natalizumab après administration sous-cutanée a été évaluée au cours des 2 études DELIVER et REFINE. Une analyse de pharmacocinétique de population a également été actualisée. Elle comprenait 11 études (menées avec du natalizumab administré par voie sous-cutanée et intraveineuse) et des données de pharmacocinétiques 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.

La biodisponibilité du natalizumab après administration sous-cutanée était de 82%, 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 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 multiples de 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a conduit à une $C_{résid}$ comparable à celle 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.

Les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée ont des paramètres pharmacocinétiques d'élimination identiques et les mêmes ensembles de covariables décrits dans l'analyse pharmacocinétique de population actualisée. »

04.2 Tolérance

4.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation par la Commission de TYSABRI (natalizumab) (avis de réévaluation du 3 octobre 2018²), les modifications suivantes ont été apportées au PGR :

- Ajout en tant qu'information manquante de l'immunogénicité avec la forme SC,
- Suppression en tant qu'information manquante de l'impact du natalizumab sur la grossesse et son issue, de l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, chez les patients âgés de plus de 65 ans et dans la population pédiatrique,
- Reclassification en risques non importants des réactions d'hypersensibilité, des anticorps anti-natalizumab et des lésions hépatiques.

Le résumé des risques du PGR de TYSABRI (natalizumab) (version 27.0 du 07 août 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Infection grave à virus <i>Herpes</i>
Risques importants potentiels	- Malignités
Informations manquantes	- Risque de LEMP si traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur - Immunogénicité avec l'administration de natalizumab sous cutanée (formation d'anticorps anti-natalizumab avec réactions d'hypersensibilité grave, incluant l'anaphylaxie)

4.2.2 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 8 août 2019 au 7 août 2020. Durant la période couverte par le dernier PSUR :

- un signal a été réfuté (lupus érythémateux systémique),
- un signal a été confirmé (thrombocytopénie/purpura thrombotique immunologique (PTI)) et ajouté comme effet indésirable dans le RCP,
- un signal, décrit dans le précédent PSUR, a été identifié comme risque important (échanges plasmatiques/plasmaphèrese dans les LEMP) avec une mise à jour du RCP.

4.2.3 Données issues du RCP

« 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. »

Depuis la précédente réévaluation par la Commission en 2018¹, les rubriques suivantes du RCP ont été modifiées :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde concernant l'extension d'intervalle de dose chez les patients présentant une sérologie JCV positive, ainsi que d'une précision concernant l'absence de bénéfice sur la survie à 2 ans de patients présentant une LEMP associée au natalizumab et ayant bénéficié d'une PLEX.
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables tels que infection à virus *Herpes*, anémie, réactions anaphylactiques, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, éosinophilie, œdème du visage, angioœdème, neuropathie des cellules granulaires due au virus JC, etc.

A noter que l'ajout de la mise en garde quant au risque de thrombocytopénie dans le RCP de la forme SC de TYSABRI (natalizumab) est en cours (déjà implémenté à la rubrique « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » du RCP de la forme IV).

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme^{6,7}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA), l'ozanimod (ZEPOSIA). En cas de SEP-R active, quelle que soit la forme évolutive (RR, SP, PP), l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé en 1^{ère} intention. En cas de SEP-R active, les anti-CD20 l'ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent être utilisés.

Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2, etc.) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1^{ère} ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée^{8,9}.

Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne,
- Les anti-CD-20 ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes très-actives de SEP-R,

⁶ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

⁷ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

- L'ozanimod (ZEPOSIA) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles.
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab (TYSABRI) ou fingolimod (GILENYA) en 1ère ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab (LEMTRADA) ou de la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE) en 1ère ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place de TYSABRI (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique :

TYSABRI (natalizumab) est un traitement de référence de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR.

Le natalizumab est considéré comme très actif, mais son utilisation peut être limitée par les risques importants associés à ce médicament marqué notamment par des LEMP, zones et atteintes hépatiques. Le risque de LEMP en particulier doit être évalué tenant compte des facteurs de risques identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur et le titre d'anticorps anti JC virus. Ainsi, pour limiter le risque de LEMP, il est recommandé de prescrire le natalizumab aux patients ayant une sérologie anti-virus JC négative et une sérologie JCV positive à faible index ($\leq 0,9$). Conformément au RCP, un dosage des anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative est recommandé. Chez les patients présentant un index faible ($\leq 0,9$) 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.

Au-delà de deux ans, la poursuite du traitement ne doit être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risques du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► La spécialité TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap chez des patients ayant une forme très active de SEP-RR.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.

Intérêt de santé publique

TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie reste important 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.**

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.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion déjà inscrite.

07 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique du traitement des formes très actives de SEP-RR n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 3 octobre 2018² de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion).

La population cible de TYSABRI (natalizumab) est d'environ 8 000 patients.

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 12/05/2021 Date d'examen et d'adoption : 21/07/2021 Date d'audition du laboratoire : 08/09/2021
Présentation concernée	<u>TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boite de 2 (CIP : 34009 550 803 8 1)
Demandeur	Laboratoire BIOGEN
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/06/2006 Date des rectificatifs : 26/03/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Code ATC	L04AA23

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire