



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 janvier 2007

TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion
Flacon de 15 ml (20 mg/ml), boîte de 1 - CIP 569 967-7

Biogen Idec France

Natalizumab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir rubrique Posologie du RCP)

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 juin 2006, 28 novembre 2006 (rectificatif)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

natalizumab

1.2. Originalité

Anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG4, anti $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ intégrines exprimées à la surface des leucocytes (à l'exception des neutrophiles), indiqué dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

1.3. Indication

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

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP);
ou
- patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP).

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond de la sclérose en plaques rémittente-récurrente afin de prévenir les poussées et retarder la progression du handicap. Compte tenu des problèmes de sécurité (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP), le traitement est limité aux groupes de patients suivants :

- patients n'ayant pas répondu à 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 rémittente-récurrente 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.

1.5. Posologie

Le traitement par TYSABRI doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.

Les patients traités par TYSABRI doivent recevoir une carte patient spéciale.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un équipement pour IRM devront être disponibles.

Après dilution, la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

TYSABRI ne doit pas être injecté en bolus.

Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables à ces

traitements, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.

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 donc vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par TYSABRI.

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

On ne dispose pas de données sur l'efficacité et la tolérance du natalizumab au delà de 2 ans. La prolongation du traitement après ce délai ne devra être envisagée qu'après une ré-évaluation du rapport bénéfice-risque.

Adulte

TYSABRI 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

Sujet âgé

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

Enfant et adolescent

TYSABRI est contre indiqué chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale/hépatique

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

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

Réadministration

L'efficacité et l'innocuité d'une réadministration n'ont pas été établies.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 2006)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04	Agent immunosuppresseur
A	Agent immunosuppresseur
A	Agent immunosuppresseur sélectif
23	Natalizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

TYSABRI est le seul anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Mitoxantrone - ELSEP

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par :

- deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion réhaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

ou

- une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion réhaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé comporte les résultats des deux études pivots comparatives *versus* placebo réalisées chez des patients ayant une sclérose en plaques rémittente.

3.1.1 Étude AFFIRM - natalizumab en monothérapie versus placebo

Polman CH et col. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;345:899-910.

L'étude AFFIRM de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du natalizumab 300 mg à celles du placebo chez des patients ayant une SEP rémittente selon les critères de McDonald¹, des lésions à l'IRM compatibles avec une SEP, et ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion.

Le score EDSS² (0 à 10) à l'inclusion était compris entre 0 et 5 (incapacité faible à moyenne).

Les patients ayant une SEP secondairement progressive ou progressive primaire n'étaient pas inclus.

La posologie était de 300 mg, administrée en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

A un an, le critère d'évaluation principal d'efficacité était le taux annualisé³ de poussées⁴. A deux ans, le critère principal était la probabilité cumulée de progression du handicap, définie par une augmentation de 1 point ou plus à l'EDSS pour des scores initiaux d'au moins 1 point ou une augmentation de 1,5 point à l'EDSS pour un score initial de 0, augmentation maintenue pendant 12 semaines.

Les patients pouvaient poursuivre l'étude lors de la survenue d'une progression; le recours à un autre traitement de fond de la SEP associé au traitement étudié était alors autorisé.

Parmi les critères secondaires, le nombre de lésions IRM nouvelles ou en expansion hyperintenses en T2, le nombre de lésions IRM réhaussées par le Gadolinium (Gd+) et le pourcentage de patients indemnes de poussées à 1 an ont été évalués.

942 patients, d'âge moyen 36 ans, ont été randomisés (ratio 2:1) : natalizumab (n=627), placebo (n=315).

84% des patients avaient eu au moins deux poussées et avaient au moins deux lésions IRM (critère 1 de McDonald) et 12% des patients avaient eu au moins deux poussées et avaient une lésion IRM (critère 2 de McDonald).

L'ancienneté médiane du diagnostic de la maladie était de 2 ans (0 à 24 ans). 58% des patients avaient eu une poussée de SEP dans l'année précédant leur inclusion, 32% avaient eu deux poussées ; 41% des patients avaient eu au moins deux poussées.

Plus de 80% des patients avaient un score EDSS compris entre 1 et 3,5, 63% un score entre 1 et 2,5.

95% des patients avaient au moins 9 lésions en T2 ; 49% des patients avaient au moins 1 lésion réhaussée par le Gadolinium.

1 McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

2 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

3 Quotient du nombre total de poussées par le nombre total de jours de participation multiplié par 365 jours.

4 Apparition ou réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 24 heures, accompagnés de signes neurologiques à l'examen neurologique.

34% avaient antérieurement reçu un traitement contre la SEP : corticostéroïdes (18%), acétate de glatiramère (3%), interféron beta-1a (4%), interféron beta-1b (2%).

Données d'efficacité

122 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 12% (76/627) des patients sous natalizumab, 14% (46/315) des patients sous placebo. Les effets indésirables ont été le motif d'arrêt le plus fréquent : 6% des patients sous natalizumab *versus* 4% sous placebo.

856 patients ont été suivis pendant 2 ans ; 24/575 patients avaient arrêté le traitement dans le groupe natalizumab et 15/281 patients dans le groupe placebo. 88% des patients ont reçu au moins 26 perfusions.

Des corticostéroïdes par voie systémique, traitement autorisé lors des poussées, ont été administrés chez 48% des patients sous placebo et 27% des patients sous natalizumab. 77 patients ont recouru à des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (12% des patients sous placebo *versus* 6% des patients sous natalizumab) au cours de l'étude.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (n=627 natalizumab, n=315 placebo) :

Critères d'évaluation	1 an			2 ans		
	Natalizumab	Placebo	p	Natalizumab	Placebo	p
Taux annualisé de poussée [†]	0,26 (0,21-0,32)	0,81 (0,67-0,97)	< 0,001	0,24 (0,19-0,29)	0,73 (0,62-0,87)	< 0,001
Progression du handicap* (12 sem.) / Hazard ratio **				17% 0,58 (0,43-0,77)	29%	< 0,001
Progression du handicap* (24 sem.) / Hazard ratio **				11% 0,46 (0,33-0,64)	23%	< 0,001
Poussées - Nb Patients (%)						
0	495 (79)	180 (57)		454 (72)	146 (46)	
1	111 (18)	76 (24)		123 (20)	65 (21)	
2	17 (3)	42 (13)		36 (6)	63 (20)	
≥ 3	4 (<1)	8 (3)		14 (2)	41 (13)	
Au moins 1 poussée	21%	43%		28%	54%	
% Pts indemnes de poussées	76%	53%	< 0,001	67%	41%	< 0,001
Lésions IRM en T2[‡]						
0	382 (61)	72 (23)		360 (57)	46 (15)	
1	112 (18)	41 (13)		106 (17)	32 (10)	
2	40 (6)	23 (7)		48 (8)	24 (8)	
≥ 3	93 (15)	179 (57)		113 (18)	213 (68)	
Nb moyen de lésions	1,2	6,1	< 0,001	1,9	11	< 0,001
Lésions IRM Gd+[§]						
0	605 (96)	213 (68)		608 (97)	227 (72)	
1	17 (3)	42 (13)		12 (2)	39 (12)	
2	3 (<1)	15 (5)		1 (<1)	9 (3)	
≥ 3	2 (<1)	45 (14)		6 (<1)	40 (13)	
Nb moyen de lésions	0,1	1,3	< 0,001	0,1	1,2	< 0,001

[†] Analyse ajustée sur le nombre de poussées dans l'année précédant l'inclusion, l'EDSS initiale ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$), les lésions Gd+ (présence ou absence), l'âge (< 40 vs ≥ 40). Les poussées survenant après instauration d'un traitement de recours ont été censurées.

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap. Les patients ayant eu recours à un autre traitement de fond sans progression du handicap ont été censurés.

** Analyse ajustée sur l'EDSS initiale ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$), la présence de lésions Gd+ et l'âge (< 40 vs ≥ 40)

[‡] La valeur moyenne de la population étudiée a été attribuée aux valeurs manquantes. Les valeurs initiales et à 1 an étaient disponibles pour 893 patients.

[§] Analyse ajustée sur le nombre de lésions T2 initial (< 9 vs ≥ 9)

Une analyse post-hoc d'un sous-groupe de patients ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium à l'inclusion a été réalisée (n=209, natalizumab n=148, placebo n=61).

Résultats de l'analyse en sous-groupe à 2 ans :

Critère d'évaluation	Natalizumab	Placebo	p
Taux annualisé de poussée ^I	0,28	1,46	< 0,001
Progression du handicap*	HR = 0,47 (0,24-0,93)		0,029
% Pts indemnes de poussées	68%	23%	< 0,001
Moy. lésions IRM en T2	4,2	19,1	< 0,001
Moy. lésions IRM Gd+ ^{II}	0,5	3,2	< 0,001

Données de tolérance

Plus de 95% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées (35% sous natalizumab vs 31% sous placebo), des rhinopharyngites (32% vs 33%), des poussées de SEP (30% vs 57%) et de la fatigue (27% vs 21%).

Un événement grave a été observé chez 19% des patients sous natalizumab et 24% de patients sous placebo ; le plus fréquent de ces événements a été la survenue d'une poussée (6% vs 13%).

Des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 24% des patients du groupe natalizumab (sévères 2%) vs 18% du groupe placebo (sévères <1%).

284 patients (45%) du groupe natalizumab et 121 patients (39%) du groupe placebo ont présenté un événement indésirable jugé lié au traitement par l'investigateur. Les événements liés au traitement les plus fréquents ont été les céphalées (11% vs 8% placebo), la fatigue (5% vs 2%) et les nausées (5% vs 4%).

Immunogénicité

Des anticorps anti-natalizumab ont été détectés chez 57 patients sous natalizumab et ont persisté chez 37 patients.

3.1.2 Étude SENTINEL - Association natalizumab/interféron β 1-a vs placebo/interféron β 1-a

L'étude SENTINEL de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du natalizumab 300 mg à celles du placebo chez des patients ayant une SEP rémittente selon les critères de McDonald¹, des lésions à l'IRM compatibles avec une SEP et ayant eu au moins une poussée sous Interféron β 1-a au cours de l'année précédant l'inclusion. Le score EDSS² (0 à 10) à l'inclusion était compris entre 0 et 5 (incapacité faible à moyenne). Les patients avaient été traités par interféron β 1-a au moins 12 mois avant randomisation. Les patients ayant une SEP secondairement progressive ou progressive primaire étaient exclus.

La posologie était de 300 mg administrés en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. Un traitement par Interféron β 1-a 30 μ g, une injection IM par semaine, était associé au traitement étudié.

A un an, le critère d'évaluation principal d'efficacité était le taux annualisé³ de poussées⁴. A 2 ans, le critère principal était la probabilité cumulée de progression du handicap, définie par une augmentation de 1 point ou plus à l'EDSS pour des scores initiaux d'au moins 1 point ou une augmentation de 1,5 point à l'EDSS pour un score initial de 0, augmentation maintenue pendant 12 semaines.

Les patients pouvaient poursuivre l'étude lors de la survenue d'une progression et avaient la possibilité de continuer le traitement. Le recours à un autre traitement de fond de la SEP associé au traitement natalizumab (IFN- β ou acétate de glatiramère) ou à l'interféron β 1-a (azathioprine ou mitoxantrone) était autorisé.

Parmi les critères secondaires, le nombre de lésions IRM nouvelles ou en expansion hyperintenses en T2, le nombre de lésions IRM réhaussées par le Gadolinium (Gd+) et le pourcentage de patients indemnes de poussées à 1 an ont été évalués.

1171 patients, d'âge moyen 39 ans, ont été randomisés (ratio 1:1) : natalizumab/interféron β 1-a (n=589), placebo/interféron β 1-a (n=582).

91% des patients avaient eu au moins deux poussées et avaient au moins deux lésions IRM (critère 1 de McDonald) ; 8% des patients avaient au moins deux poussées et avaient une lésion IRM (critère 2 de McDonald).

L'ancienneté médiane du diagnostic de la maladie était de 4 ans (0 à 30 ans). 64% des patients avaient eu une poussée de SEP dans l'année précédent leur inclusion, 28% avaient eu deux poussées ; 36% des patients avaient eu au moins deux poussées.

Plus de 80% des patients avaient un score EDSS compris entre 1 et 3,5, 60% un score entre 1 et 2,5.

89% des patients avaient au moins 9 lésions en T2 ; 34% des patients avaient au moins une lésion Gd+.

Tous les patients avaient été traités par interféron β 1-a au moins 12 mois. Certains patients avaient antérieurement reçu des corticostéroïdes (5%), de l'acétate de glatiramère (5%) ou de l'interféron beta-1b (9%).

Données d'efficacité

229 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 17% des patients sous natalizumab, 22% des patients sous placebo. Les effets indésirables ont été le motif le plus fréquent d'arrêt de traitement : 8% des patients sous natalizumab/interféron β -1a vs 7% sous placebo/interféron β -1a.

1 003 patients ont été suivis pendant 2 ans ; 27/516 patients ont arrêté le traitement dans le groupe natalizumab et 34/487 patients dans le groupe placebo. 83% des patients ont reçu au moins 26 perfusions. 89% des patients ont reçu au moins 73 injections d'interféron β -1a.

1 McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

2 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

3 Quotient du nombre total de poussées par le nombre total de jours de participation multiplié par 365 jours.

4 Apparition ou réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 24 heures, accompagnés de signes neurologiques à l'examen neurologique.

Des corticostéroïdes par voie systémique, traitement autorisé lors des poussées, ont été administrés chez 65% des patients sous placebo/interféron β 1-a et 43% des patients sous natalizumab/interféron β 1-a.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (n=589 natalizumab, n=582 placebo) :

Critère d'évaluation	1 an			2 ans		
	Natalizumab	Placebo	p	Natalizumab	Placebo	p
Taux annualisé de poussée [†]	0,38 (0,33-0,45)	0,82 (0,72-0,92)	< 0,001	0,34 (0,29-0,39)	0,75 (0,67-0,84)	< 0,001
Progression du handicap* (12 sem.) / Hazard ratio **				23% 0,76 (0,61-0,96)	29%	0,024
Progression du handicap* (24 sem.) / Hazard ratio **				15% 0,82 (0,61-1,09)	18%	ns
Poussées - Nb patients (%)						
0	412 (70)	284 (49)		359 (61)	217 (37)	
1	135 (23)	180 (31)		158 (27)	164 (28)	
2	36 (6)	74 (13)		41 (7)	105 (18)	
≥ 3	6 (1)	44 (6)		31 (5)	96 (16)	
Au moins 1 poussée	30%	51%		39%	63%	
Pts indemnes de poussées	67%	46%	< 0,001	54%	32%	< 0,001
Lésions IRM en T2 [‡]						
0	422 (72)	248 (43)		394 (67)	176 (30)	
1	108 (18)	114 (20)		76 (13)	55 (9)	
2	32 (5)	66 (11)		39 (7)	59 (10)	
≥ 3	27 (5)	154 (26)		80 (14)	292 (50)	
Moyenne	0,5	2,4	< 0,001	0,9	5,4	< 0,001
Lésions IRM Gd+ [¶]						
0	563 (96)	436 (75)		568 (96)	435 (75)	
1	19 (3)	73 (13)		13 (2)	67 (12)	
2	3 (<1)	28 (5)		4 (<1)	33 (6)	
≥ 3	4 (<1)	45 (8)		4 (<1)	47 (8)	
Moyenne	0,1	0,8		0,1	0,9	< 0,001

[†] Analyse ajustée sur le nombre de poussées dans l'année précédant l'inclusion, l'EDSS initiale ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$), les lésions Gd+ (présence ou absence), l'âge (< 40 vs ≥ 40). Les poussées survenant après instauration d'un traitement de recours ont été censurées.

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap. Les patients ayant eu recours à un autre traitement de fond sans progression du handicap ont été censurés.

** Analyse ajustée sur l'EDSS initiale ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$)

[‡] La valeur moyenne de la population étudiée a été attribuée aux valeurs manquantes. Les valeurs initiales et à 1 an étaient disponibles pour 990 patients.

[¶] Analyse ajustée sur le nombre de lésions T2 initial (< 9 vs ≥ 9)

Données de tolérance

Plus de 99% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (46% vs 44% sous placebo), des poussées de SEP (43% vs 67%), des rhinopharyngites (39% vs 35%) et de la fatigue (32% vs 33%).

Un événement grave a été observé chez 18% des patients sous natalizumab et 21% de patients sous placebo ; le plus fréquent a été la survenue d'une poussée (5% vs 9% sous placebo).

Parmi les événements graves rapportés sous natalizumab, un cas de LEMP a été observé chez un patient ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans.

Des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 24% des patients du groupe natalizumab (sévéres 2%) vs 20% du groupe placebo (sévéres <1%). Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 3% des patients.

261 (44%) des patients du groupe natalizumab et 239 (41%) du groupe placebo ont présenté un événement indésirable jugé lié au traitement par l'investigateur. Les événements liés au traitement les plus fréquents ont été les céphalées (14% vs 11% placebo), les nausées (5% vs 4%), la fatigue (5% vs 6%) et les sensations vertigineuses (2% vs 5%).

Immunogénicité : Des anticorps anti-natalizumab ont été détectés chez 70 patients sous natalizumab et ont persisté chez 38 patients.

3.2. Tolérance

a. Données issues des études réalisées au cours du développement

Environ 4 500 patient-années ont été exposés au natalizumab au cours du développement du produit dans la SEP et la maladie de Crohn.

Dans les études contrôlées versus placebo, 1 617 patients atteints de SEP ont été traités par natalizumab (n=1135 placebo). 79% ont été traités à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines ; 69% d'entre eux ont été suivis au moins 1 an et 66% ont été suivis 2 ans ou plus.

Au cours du développement dans la SEP et la maladie de Crohn, un événement lié à la perfusion a été observé chez 24% des patients traités par natalizumab (18% des patients sous placebo).

Parmi les événements possiblement liés au traitement rapportés au cours des 2 études pivots réalisées dans la SEP, les événements liés à la perfusion à type de sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons ont été plus fréquents sous natalizumab que sous placebo.

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez environ 4% des patients traités par natalizumab en monothérapie dans la SEP et chez 2% des patients traités par l'association natalizumab/interféron β -1a; des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1% des patients sous natalizumab. Ces réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion.

Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10% des patients testés (plus de 2 500). 6% des patients ont développé des anticorps persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après). La présence des anticorps persistants a été associée à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité et des poussées.

Deux cas de *leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*, dont un mortel, sont survenus au cours d'études pivots chez des patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Un troisième cas de LEMP, fatal, a été diagnostiqué ultérieurement chez un patient atteint de maladie de Crohn, ayant reçu des traitements immunosuppresseurs prolongés.

La prévalence des autres infections y compris des infections opportunistes a été d'environ 1,54 par patient-année sous natalizumab et de 1,50 sous placebo.

Les incidences des tumeurs malignes n'ont pas différencié entre les patients sous natalizumab et sous placebo. Seules les données de tolérance à plus long terme pourront permettre d'exclure une augmentation de l'incidence de ces tumeurs malignes sous natalizumab.

b. Données de post-commercialisation US

La commercialisation du natalizumab, mis sur le marché le 23 novembre 2004 aux Etats-Unis, a été suspendue en février 2005 devant la survenue de deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dont un décès. Ces deux cas sont survenus chez des patients atteints de SEP ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Un troisième cas de LEMP, identifié *a posteriori* en mars 2005, est survenu chez un patient atteint de la maladie de Crohn, présumé décédé d'un astrocytome malin, ayant reçu des traitements immunosuppresseurs prolongés.

Entre la mise sur le marché et l'arrêt de commercialisation, environ 7 000 patients avaient été exposés au natalizumab aux Etats-unis; une majorité de ces patients n'ayant reçu que 1 à 2 doses du produit. Après réévaluation du dossier par la FDA en avril 2006, une nouvelle AMM a été attribuée au natalizumab le 6 juin 2006 dans l'indication "Traitement de la SEP rémittente, en monothérapie. TYSABRI est en général recommandé chez les patients qui présentent une réponse inadéquate, ou qui ne tolèrent pas les autres traitements de la SEP".

3.3. Conclusion

a. Efficacité

L'étude AFFIRM a comparé l'efficacité du natalizumab à celle du placebo pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP rémittente avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion.

Les taux annualisés de poussées à un an ont été de 0,26 sous natalizumab et de 0,81 sous placebo. L'analyse a montré une réduction du taux de 68% *versus* placebo. A deux ans, les taux ont été de 0,24 *versus* 0,73 ; la réduction a été de 68% *versus* placebo.

A un an, 76% des patients sous natalizumab et 53% des patients sous placebo ont été indemnes de poussées.

L'estimation (Kaplan-Meier) du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 17% sous natalizumab et de 29% sous placebo ; le risque de progression du handicap a été réduit de 42%.

Le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous natalizumab par rapport au groupe placebo.

Une analyse post-hoc d'un sous-groupe de patients ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium a montré une réduction de 81% du taux annualisé de poussées sous natalizumab à deux ans (0,28 vs 1,46 sous placebo). Le risque de progression du handicap a été réduit de 53%.

L'étude SENTINEL a comparé l'efficacité de l'association natalizumab/interféron β 1-a à celle de l'association placebo/interféron β 1-a pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP rémittente ayant eu au moins une poussée sous interféron β 1-a au cours de l'année précédant l'inclusion.

Les taux annualisés de poussées à un an ont été de 0,38 sous natalizumab/interféron β 1-a et de 0,82 sous placebo/interféron β 1-a. L'analyse a montré une réduction du taux annualisé de poussées de 53% *versus* placebo/interféron β 1-a. A deux ans, les taux ont été de 0,34 *versus* 0,75 ; la réduction du risque a été de 55% *versus* placebo.

A un an, 67% sous natalizumab/interféron β 1-a et 46% des patients sous placebo/interféron β 1-a ont été indemnes de poussées.

L'estimation (Kaplan-Meier) du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 23% sous natalizumab/interféron β 1-a et de 29% sous placebo/interféron β 1-a ; le risque de progression du handicap a été réduit de 24%.

A 2 ans, le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous natalizumab/interféron β 1-a par rapport au groupe placebo/interféron β 1-a.

b. Tolérance

Le profil de tolérance est basé sur les données d'études cliniques portant sur 2 752 patients atteints de SEP (1 617 patients exposés au natalizumab) et 1 688 patients atteints de maladie de Crohn (1182 patients exposés au natalizumab) et les données d'environ 7 000 patients ayant reçu de 1 à 3 perfusions depuis la commercialisation du produit aux USA.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : réactions liées à la perfusion pendant ou dans l'heure suivant la perfusion, nausées, vomissements, fatigue, fièvre, rhinopharyngites, infections urinaires, arthralgies, douleurs des extrémités et maux de tête.

Des risques de réactions d'hypersensibilité et d'infections opportunistes ont été identifiés.

Un Plan de Gestion des Risques européen est en cours d'évaluation à l'EMA. Le plan de pharmacovigilance inclut un programme de surveillance des patients traités par natalizumab aux USA afin d'évaluer l'incidence des LEMP et des cancers. Il est prévu une étude observationnelle prospective, en Europe et aux USA, dont l'objectif principal est de déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité, d'infections opportunistes, de cancers et d'effets indésirables cardiovasculaires chez

les patients traités par TYSABRI. Le plan de minimisation du risque comporte notamment un programme de formation aux risques du produit à destination des professionnels de santé et des patients.

Un suivi national de pharmacovigilance est prévu. Le laboratoire a proposé d'inclure 500 patients français dans l'étude observationnelle. Par ailleurs, la mise en place d'une étude de cohorte française de type exposé/non exposé est en cours de discussion.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie.

Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

TYSABRI est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap au cours des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité à moyen terme (2 ans) est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

Dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente, la mitoxantrone est également indiquée.

Intérêt de santé publique

Le fardeau en termes de santé publique représenté par la SEP est modéré y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de TYSABRI. L'amélioration de la prise en charge de la SEP constitue un besoin de santé publique. Elle est notamment une des priorités identifiées par le GTNDO¹.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité. La spécialité TYSABRI devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, du fait de l'incertitude sur la tolérance à long terme de cette spécialité, la transposabilité des résultats des essais à la vie réelle n'est pas assurée.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du natalizumab, TYSABRI apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR de niveau III) dans la prise en charge des patients ayant une forme agressive de sclérose en plaques rémittente-récurrente, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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.

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Son évolution générale et son pronostic sont variables et considérés comme peu prévisibles.

On peut cependant distinguer trois principaux types évolutifs : récurrent-rémittent, secondairement progressif et progressif d'emblée.

Le début de la maladie se fait sous la forme d'une poussée et d'une rémission dans 85% des cas environ (formes à début rémittent) et sur un mode progressif dans les 15% restants (formes progressives d'emblée). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50% des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries. La forme progressive d'emblée est marquée dès le début clinique par une évolution progressive, avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente.

La forme dite "agressive" désigne la sclérose en plaques qui conduit à une accumulation rapide du handicap ; elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents.

Deux immunosuppresseurs sont actuellement indiqués dans ces formes, sans que l'on puisse encore mesurer leur retentissement réel sur l'histoire naturelle de la maladie : la mitoxantrone et le natalizumab.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles, au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Le risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessite une surveillance régulière du patient. Le traitement nécessite également une surveillance régulière de la fonction cardiaque par mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Il doit être limité à 6 perfusions par patient (dose totale cumulée de 120 mg) et ne doit pas être ré-administré chez un même patient.

Le natalizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente. Compte tenu des problèmes de sécurité (risque de réactions d'hypersensibilité, d'infections opportunistes, en particulier de LEMP, et des risques potentiels de cancers), le traitement est limité aux groupes de patients suivants :

- patients n'ayant pas répondu à 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.
- patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente 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.

Des réactions d'hypersensibilité surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion ont été associées à l'utilisation du natalizumab ; ces réactions peuvent être des réactions systémiques graves.

Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP. Les prescripteurs doivent être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire sous natalizumab.

La prolongation du traitement au-delà de deux ans ne devra être envisagée qu'après une ré-évaluation du rapport bénéfice-risque du produit.

4.4. Population cible¹

La prévalence des patients ayant une SEP, estimée dans plusieurs régions de France, est actuellement supérieure à 100/100 000 habitants, soit 60 000 à 65 000 patients. Parmi ces patients, 60% auraient une forme récurrente-rémittente de SEP, soit 35 000 à 40 000 patients.

D'après les données centralisées au niveau du Centre de Coordination EDMUS à Lyon de patients atteints de SEP ayant consulté ou ayant été hospitalisé dans l'un des 13 centres français participant au projet (plus de 18 000 dossiers), 46% des patients ayant une forme récurrente-rémittente sont traités par un interféron ou un autre traitement de fond. Parmi ces patients, 55% ont eu au moins une poussée au cours de l'année précédant la dernière date de suivi. Parmi les patients non traités (54% des patients), 17% ont eu au moins deux poussées dans l'année.

L'étude SENTINEL incluait des patients ayant une SEP rémittente selon les critères de McDonald, des lésions à l'IRM compatibles avec une SEP et ayant eu au moins une poussée sous interféron β 1-a au cours de l'année précédant l'inclusion. Parmi ces patients, 89% présentaient au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'inclusion (34% au moins une lésion réhaussée par le Gadolinium).

L'étude AFFIRM incluait des patients ayant une SEP rémittente selon les critères de McDonald, des lésions à l'IRM compatibles avec une SEP, et ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion. Parmi les patients inclus ayant présenté au moins deux poussées au cours de l'année, 55% présentaient une lésion réhaussée par le Gadolinium à l'inclusion.

A partir des données de ces deux études, une estimation de la population susceptible de recevoir TYSABRI est comprise entre 9 000 et 11 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission regrette l'absence d'étude comparative *versus* mitoxantrone dans les formes agressives de SEP rémittente-récurrente et l'insuffisance des données d'efficacité du natalizumab en monothérapie dans la population définie par l'indication.

Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du natalizumab, en particulier à long terme et de l'existence d'un plan de Gestion des Risques, une réévaluation du dossier, en particulier de toutes les données disponibles relatives à la tolérance du natalizumab est prévue à un an.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de sclérose en plaques traités par TYSABRI en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités,
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les traitements concomitants,
- l'impact de ce traitement sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive, ...), la fréquence des poussées et la qualité de vie de ces patients.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre aux questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude sera justifiée par un comité scientifique indépendant.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

¹ Livre blanc de la Sclérose en plaques - Comité de Pilotage des Etats Généraux de la Sclérose en plaques - Avril 2006