JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
NATALIZUMAB

Nom commercial :
TYSABRI®

OMEDIT IDF 2021
Version : 18
Création : Décembre 2009
Révision : Novembre 2021

INDICATION AMM
Sources : EMA/RCP Tysabri® (Rév. 37 du 23/08/21)

- Traitement de fond **en monothérapie** des **formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente** (SEP-RR) pour les groupes de patients adultes présentant :
  - une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond,

ou

  - une SEP 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.

AMM	■ IV : 28/06/2006 (AMM initiale) ; 30/05/2013 (précisions libellés AMM) ; 24/06/2016 (révision du libellé d'AMM, cf avis CHMP du 26/05/2016) ■ **SC** : 26/03/2021 (extension AMM à la forme SC)
Avis HAS/CT	■ **IV** : 17/01/2007; 29/02/2012; 21/06/2017; 03/10/2018 ■ **SC :** 08/09/2021
Agrément aux collectivités	■ **IV** : 23/03/2007, 08/10/2021 (modification du libellé) ■ **SC** : 08/10/2021
Liste en sus	■ IV : 15/05/2007 ■ **SC** : 08/10/2021

IV : SMR important, ASMR modifiée IV (antérieurement III) compte tenu :
- des données initiales suggérant la supériorité de Tysabri® versus placebo dans les SEP-RR très actives;
- de l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de Tysabri®, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ;
- des nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (Gilenya® 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 du profil de tolérance de Tysabri® notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes ;

Place dans la stratégie thérapeutique : Le Tysabri® est considéré comme très actif, mais son utilisation peut être limitée par les risques importants associés à ce médicament marqué notamment par des LEMP, zonas 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, 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. La commission rappelle que Tysabri® et Gilenya® restent des médicaments de référence de la SEP-RR très active, indispensables à la prise en charge de ces patients.
→ **HAS / Fiche BUM (Bon usage du médicament)** / Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)

Recommandations de la commission :
Compte tenu de l'indication précise de l'AMM et de la complexité de la prise en charge des SEP-R(R) très actives, l'**instauration et les décisions d'arrêts de traitement** par Tysabri® devront être prises après consultation d'un **centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques**.

SC : SMR important, ASMR V (pas d'amélioration par rapport à la forme IV)

Pertinence scientifique :
Le dossier d'enregistrement ne comportait pas de comparaison directe *versus* traitement actif.
Assessment Report EMA
► **Etude AFFIRM** (Polman et al. 2006; Hutchinson et al. 2009), de supériorité, randomisée, double-aveugle, ayant 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 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. La population des patients inclus n'est pas celle de l'AMM.

► **Etude SENTINEL** (Rudick et al. 2006; Hutchinson et al. 2009) évaluant l'innocuité et l'efficacité du natalizumab administré en association avec l'interféron bêta-1a chez les personnes présentant une forme **rémittente-récurrente.**

► **Données de suivi post-commercialisation**

- chez les patients en échec d'un traitement par **acétate de glatiramère** sont issues d'une étude observationnelle : Tysabri Observational Program (TOP) (Butzkueven et al. 2014), de registres de suivi « The Swedish Tysabri Registry » (Piehl et al. 2011); « The French Tysabri Registry (TYSEDMUS) » (Vukusic 2015), et d'études de cohortes (Belachew et al. 2011; N. Putzki et al. 2010; Norman Putzki et al. 2010).
- les données justifiant l'extension d'AMM au patient en échec **d'autres traitements de fond** que l'acétate de galtiramère et interféron bêta sont issues du Tysabri Observationnal Program (TOP) (Butzkueven et al. 2014)(EMA assessment report 24/06/2016).

► **Revues COCHRANE :**

- *«Immunomodulators and immunosuppressants **for multiple sclerosis** : a network meta-analysis » (Filippini et al. 2013)* : le natalizumab et l'interféron bêta-1a sont **supérieurs aux autres traitements** pour réduire les **rechutes** et la **progression du handicap** par rapport au placebo (données court terme, 24 mois). À long terme, ces traitements sont associés à des effets indésirables graves et leur efficacité au-delà de 2 ans n'est pas certaine. Des études de comparaison directe (natalizumab/interféron bêta, azathioprine/inteféron bêta) doivent être conduites et le suivi des cohortes des essais cliniques est plus que nécessaire pour connaître l'efficacité à long terme.
- *« Immunomodulators and immunosuppressants for **relapsing-remitting** multiple sclerosis: a network meta-analysis » (Revue Cochrane-Tramacere et al. 2015):* méta-analyse en réseau comparant les interférons bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, tériflunomide, diméthyl fumarate, alemtuzumab, daclizumab, laquinimod, azathioprine et IgIV (39 études incluses ; 25113 patients). Les résultats sont présentés par ordre de classement des molécules en fonction des différents critères évalués :

  - en termes d'effet protecteur contre le risque de rechute (sur une période d'analyse de 24 mois): alemtuzumab > mitoxantrone > **natalizumab** > fingolimod ;

  - en termes d'aggravation de la pathologie (évaluée par un état de dégradation jugée irréversible et confirmé à 3 mois (période de suivi total de 24 mois) : mitoxantrone > alemtuzumab > **natalizumab** ;

  - en termes d'arrêt du traitement suite à la survenue d'un EI : mitoxantrone > fingolimod > **natalizumab** > alemtuzumab.

Les auteurs concluent que, les traitements les plus efficaces pour **prévenir les rechutes** sont l'alemtuzumab, le **natalizumab** et le fingolimod (niveau preuve modéré à élevé).

► **HAS/ Guide ALD N°25 SEP,** Juillet 2015

► **PGR/mesures additionnelles de réduction du risque.**

Une analyse intermédiaire du registre TOUCH qui a mis en évidence **une réduction du risque de LEMP chez les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose** (intervalle entre les doses de 6 semaines) par rapport à l'intervalle standard (intervalle entre les doses de 4 semaines) (rapport de risque = 0,06 ; IC à 95 % du rapport de risque = 0,01- 0,22). **L'efficacité** de l'extension de l'intervalle de dose de TYSABRI **n'a pas été démontrée**. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de l'intérêt de l'extension de l'intervalle de dose sur le risque de LEMP **reste inconnu**. Les modèles statistiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques actuels et les simulations indiquent que **le risque d'activité de la SEP** chez les patients passant à **des intervalles plus longs** entre les administrations **pourrait être plus élevé** chez ceux dont le **poids corporel est > 80 kg** ou chez ceux **dont l'intervalle entre les administrations est ≥ 7 semaines**. Aucun résultat d'étude clinique prospective visant à valider ces résultats n'est disponible actuellement.

► Forme SC : données d'efficacité extrapolées à partir de la forme IV ***(AFFIRM, TOUCH et TOP)*** et issues d'études conduites avec la forme SC :

- **Etude REFINE** *(Trojano et al)* : phase II randomisée, en aveugle, menées en groupe parallèle, comparant l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques (300 mg IV toutes les 4 semaines, 300 mg SC toutes les 4 semaines, 300 mg IV toutes les 12 semaines, 300 mg SC toutes les 12 semaines, 150 mg IV toutes les 12 semaines et 150 mg par SC toutes les 12 semaines) chez des sujets adultes (n = 290 → n_{SC}=137 ; n_{IV}=153) atteints de SEP-RR sur une durée de 60 semaines. Le critère d'évaluation principal était le nombre cumulé de 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). La moyenne des lésions uniques combinées pour le groupe 300 mg SC toutes les 4 semaines était faible (0,02 lésions, n=44) et comparable à celle du groupe 300 mg IV toutes les 4 semaines (0,23 lésions, n=52). Le nombre de lésions uniques combinées dans les groupes de traitement toutes les 12 semaines était significativement plus élevé que dans les groupes de traitement toutes les 4 semaines, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré des groupes toutes les 12 semaines. Aucune comparaison formelle de l'efficacité n'a été effectuée compte tenu de la nature exploratoire de cette étude.
- **Etude DELIVER** *(Plavina et al)* : phase I, randomisée, en ouvert, avec détermination de la dose, chez des patients atteints de SEP et naïfs de natalizumab (12 patients SEP-RR et 14 de SEP secondaire progressive). Un critère d'évaluation exploratoire de cette étude comprenait le nombre de nouvelles lésions Gd+ sur l'IRM cérébrale, entre

l'inclusion et la semaine 32. Aucun des patients traités par natalizumab n'a présenté de lésions Gd+ après l'inclusion, quel que soit le stade de la maladie (SEP-RR ou SEP secondaire progressive), la voie d'administration choisie ou la présence de lésions Gd+ à l'inclusion. La petite taille des échantillons ainsi que la variabilité inter- et intra-patients a empêché de mener des comparaisons pertinentes des données d'efficacité entre les groupes.

⚠ Traitement de la **SEP rémittente-récurrente non sévère, chez les patients ne présentant pas d'Ac anti-virus JC ➔ Avis négatif du CHMP** 30/05/2013 (EMA/322273/2013/EMEA/H/C/000603/II/0059/G)

Situations cliniques hors référentiels pour lesquelles une analyse de la littérature a été réalisée à un temps T

- Traitement de fond de la sclérose en plaque chez l'enfant, en 2ème intention

HAS ■ PNDS SEP de l'enfant Juillet 2016 – Mise à jour Avril 2019
Posologie = Tysabri® 3 à 5 mg/kg (maximum 300 mg) en perfusion mensuelle.
Le natalizumab n'a pas l'AMM chez le patient de moins de 18 ans. En raison du risque accru de LEMP, le PNDS préconise une réévaluation régulière du rapport bénéfices/risques.
Pertinence scientifique
► Une **étude de cohorte** italienne (Ghezzi et al. 2013) portant sur **55 enfants** montre de rares poussées pendant la durée du suivi du traitement (0,1 +/- 0,2 rechutes annuelles *versus* 2,4 +/- 1,6 rechutes l'année avant le traitement ; p < 0,001)) , une diminution significative du score EDSS (Expanded diseability status scale) de 2,7 +/- 1,2 à l'initiation *versus* 1,9 +/- 1,2 à la dernière visite (p<0,001), ainsi qu'une absence d'activité radiologique sur l'IRM. Les effets secondaires observés chez un peu moins de la moitié des patients sont transitoires et modérés, avec des céphalées (18%), des symptômes respiratoires (13%), des vertiges (9%), des dermatites (9%) et des désordres gastro intestinaux (9%), un zona (7%).

Références :

Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E et al, 2011. « Natalizumab Induces a Rapid Improvement of Disability Status and Ambulation after Failure of Previous Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 18 (2): 240‑45.

Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F et al, on behalf of the TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. 2014. « Efficacy and Safety of Natalizumab in Multiple Sclerosis: Interim Observational Programme Results ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85 (11): 1190‑97.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al, 2013, « Immunomodulators and Immunosuppressants for Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD008933.

Ghezzi, A., C. Pozzilli, L. M. E. Grimaldi, L. Moiola, V. Brescia-Morra, A. Lugaresi, G. Lus, et al. "Natalizumab in Pediatric Multiple Sclerosis: Results of a Cohort of 55 Cases." Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 19, no. 8 (July 2013): 1106–12.

Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA et al, 2009, « The Efficacy of Natalizumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Subgroup Analyses of AFFIRM and SENTINEL ». *Journal of Neurology* 256 (3): 405‑15.

Piehl F, Holmén C, Hillert J et al, 2011, « Swedish Natalizumab (Tysabri) Multiple Sclerosis Surveillance Study ». *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31 Suppl 3 (janvier): 289‑93.

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

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al, 2006, « A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 354 (9): 899‑910.

Putzki N, Yaldizli O, Bühler R et al, 2010, « Natalizumab Reduces Clinical and MRI Activity in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: Results from a Multicenter Study in Switzerland ». *European Neurology* 63 (2): 101‑6.

Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M et al, 2010, « Efficacy of Natalizumab in Second Line Therapy of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from a Multi-Center Study in German Speaking Countries ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 17 (1): 31‑37.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al, 2006, « Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 354 (9): 911‑23.

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G et al, 2015, « Immunomodulators and Immunosuppressants for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (septembre): CD011381.

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

Vukusic S, 2015, « Sclérose en plaques : étude TYSEDMUS sur la sécurité du Tysabri dans la vraie vie ». *Medscape*. Consulté le septembre 28. http://www.medscape.com/viewarticle/3527499.