

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

On assiste à une augmentation rapide de la quantité de données scientifiques sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par Tysabri. De nouvelles informations sont désormais disponibles sur trois questions essentielles: l'estimation du risque; le diagnostic de LEMP avant l'apparition de symptômes cliniques; et les anticorps anti-virus JC. Il est nécessaire de déterminer si une action réglementaire est nécessaire à la lumière de ces nouveaux éléments.

Compte tenu des informations qui précèdent, le 29 avril 2015, la Commission européenne a engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé à l'Agence d'évaluer les éléments ci-dessus et leur impact potentiel sur le rapport bénéfice/risque de Tysabri. La CE a demandé à l'Agence de donner son avis sur l'éventuelle nécessité d'une action réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché de ce produit.

Étant donné que la demande découle de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, l'avis doit être adopté par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) sur la base d'une recommandation du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la chaîne alpha de la molécule d'adhésion $\alpha\beta 1$. Tysabri (natalizumab) a été approuvé dans l'UE le 27 juin 2006 et est actuellement indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente.

Le natalizumab est associé à l'apparition de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui est causée par le virus de John Cunningham (JCV). L'apparition de la LEMP chez les patients atteints de SEP a des implications graves sur le pronostic, car elle entraîne le décès chez environ 20 % des patients ou une invalidité grave chez 40 % des survivants. La présentation clinique de la LEMP associée au natalizumab ne se distingue pas de la LEMP classique; elle est caractérisée par des affections cognitives chez plus de la moitié des patients, associées à des symptômes moteurs, une ataxie, des troubles neuro-visuels et une dysphasie ou une agnosie dans plus de 40 % des cas.

Depuis l'autorisation du natalizumab, trois facteurs de risque principaux de la LEMP ont été identifiés:

- la présence d'anticorps spécifiques au virus JC,
- l'allongement de la durée du traitement (traitement > 24 mois),
- des antécédents de thérapie immunosuppressive.

Les patients qui sont concernés par les trois facteurs de risque de la LEMP ont un risque significativement supérieur de la développer. Ainsi, un certain nombre de mesures de minimisation des risques liées à la LEMP sont mises en place pour Tysabri.

Diagnostic de la LEMP avant l'apparition de symptômes cliniques

En mai 2015, 142 958 patients dans le monde avaient pris du natalizumab, pour 432 814 patients-années d'exposition. Au total, 566 cas de LEMP avaient été observés dans le monde le 4 juin 2015, incluant 133 décès de patients (23,5 % des patients atteints de LEMP). Les patients qui survivent souffrent souvent d'une morbidité grave associée à une invalidité grave et permanente.

Chez 62 patients atteints de LEMP (10,9 %), une apparition asymptomatique de la LEMP a été rapportée. Tandis que 10 cas ont été observés aux États-Unis, la majorité des cas asymptomatiques ont été observés dans l'Union européenne ou dans le reste du monde (83 %, 52/62). Même si les patients atteints de LEMP asymptomatique présentaient des caractéristiques cliniques similaires au départ aux patients symptomatiques, une proportion plus importante de patients asymptomatiques présentait une maladie plus localisée (LEMP unilobaire chez 64 % de patients) sur imagerie par résonance magnétique (IRM) au moment du diagnostic par rapport aux patients atteints de LEMP symptomatique (36 %). Le délai avant diagnostic plus court des patients asymptomatiques par rapport aux patients symptomatiques pourrait avoir permis une reconstitution immunitaire plus précoce après l'arrêt du natalizumab. Plus important encore, en ce qui concerne les résultats, on observe chez les patients asymptomatiques moins d'accumulation d'invalidité au fil du temps et des taux de survie supérieurs par rapport aux patients symptomatiques (95 % contre 74 %). Ces données confirment les observations antérieures selon lesquelles un diagnostic précoce de LEMP est essentiel pour limiter les lésions cérébrales permanentes avant l'obtention de la reconstitution immunitaire et renforcent la nécessité de mettre en place des stratégies de dépistage le plus précoce possible des cas de LEMP potentiels, si possible avant le développement des symptômes cliniques de la LEMP.

Les cas de LEMP asymptomatique ont été identifiés par le biais d'IRM de routine. L'IRM est considérée comme étant une méthode sensible permettant d'identifier même de petites lésions asymptomatiques de LEMP. Le diagnostic de LEMP étant grave, un niveau de vigilance élevé et un seuil faible même pour les mesures et interventions diagnostiques invasives telles que l'IRM sont justifiés dans la prise en charge des patients présentant un risque élevé de développer une LEMP. Malgré les limitations des preuves actuellement disponibles, comme la faible quantité de données chiffrées, le manque d'informations sur la fréquence d'IRM chez les patients atteints de LEMP, les taux de faux positifs et de faux négatifs lors de dépistages par IRM, les patients qui présentent un risque important de développer une LEMP peuvent bénéficier d'IRM plus fréquents, les IRM cérébraux réguliers ayant une forte probabilité de détecter la LEMP plus précocement, même avant l'apparition des symptômes, permettant ainsi d'obtenir de meilleurs résultats.

Les données publiées suggèrent que les patients considérés comme présentant un risque élevé de développer une LEMP et qui continuent à prendre un traitement par natalizumab au-delà de 2 ans de traitement pourraient bénéficier d'un dépistage par IRM plus fréquent, par exemple tous les 3 à 6 mois.

Il semble exister un consensus parmi les experts selon lequel le dépistage par IRM de routine en cas de lésions de LEMP suspectées peut être réalisé sans injection de gadolinium. Pour les patients atteints de SEP traités par natalizumab, qui présentent un risque important de développer une LEMP, le dépistage par IRM cérébrale à l'aide d'un protocole incluant une séquence FLAIR (technique d'inversion-récupération) et une imagerie pondérée en T2 et en diffusion est recommandé. De plus en plus de données indiquent que la séquence FLAIR T2 est la séquence la plus sensible dans la détection de LEMP. L'imagerie pondérée en diffusion est très sensible pour la représentation d'une démyélinisation aiguë et peut également contribuer à différencier les lésions de LEMP aiguës des lésions de LEMP chroniques et subaiguës démyélinisantes. Chez les patients dont les lésions visibles à l'IRM suggèrent une LEMP, le protocole d'IRM doit être étendu pour inclure l'imagerie pondérée en T1 par contraste afin de détecter des caractéristiques inflammatoires et une éventuelle coïncidence de LEMP et de LEMP-IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immune), en particulier lors du suivi.

Il est reconnu qu'un degré élevé de compétences est nécessaire pour identifier les petites lésions de LEMP asymptomatique par IRM. C'est pourquoi une note explicative adéquate doit être fournie dans le matériel de formation. En outre, d'autres outils peuvent également être envisagés (tels que des outils en ligne) pour le partage d'IRM et la consultation d'expertise additionnelle.

Indice d'anticorps anti-virus JC pour guider la fréquence de la surveillance par IRM

Les données disponibles à ce jour suggèrent que l'indice d'anticorps anti-virus JC est corrélé au risque de LEMP chez les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC n'ayant pas d'antécédents de thérapie immunosuppressive. Il n'est cependant pas clair s'il est possible d'identifier un seuil unique pour l'indice dans la fourchette de limites d'indice évaluées qui apporterait une utilité clinique optimale au regard des décisions en matière de traitement. L'équilibre entre la sensibilité et la spécificité dans cette fourchette doit être étudié de près. La sensibilité diffère très peu entre l'indice 0,9 et 1,5 mais on observe une amélioration de la spécificité avec un indice de 1,5. Les données actuellement disponibles suggèrent que le risque de LEMP est faible à un indice inférieur ou égal à 0,9 (et qu'il est plus faible que les estimations antérieures), et qu'il augmente de façon substantielle au-delà de 1,5 pour les patients traités par Tysabri depuis plus de 2 ans. Pour les patients ayant déjà reçu une thérapie immunosuppressive, aucune différence significative au niveau de l'indice médian n'a été observée entre les patients non atteints de LEMP et les patients atteints de LEMP.

Test de détection des anticorps anti-virus JC

Il est actuellement recommandé que les patients qui sont négatifs à l'anticorps anti-virus JC soient testés pour une séroconversion deux fois par an. Compte tenu des données sur la stabilité de l'indice d'anticorps issues de STRATIFY-2, il y a lieu de maintenir cette recommandation.

De plus, les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive précédemment et qui présentent un faible indice d'anticorps doivent faire l'objet de tests tous les 6 mois si leur traitement se poursuit au-delà de 2 ans. Pour les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive précédemment et qui présentent un indice d'anticorps anti-virus JC élevé, aucun test de dépistage d'anticorps additionnel n'est requis, car des IRM plus fréquentes doivent être envisagées si le traitement sous natalizumab se poursuit au-delà de 2 ans.

ELISA pour anticorps anti-virus JC

L'hypothèse d'un statut sérologique positif à 55 % dans la population globale traitée par natalizumab, qui est employée dans l'algorithme de calcul de risque de LEMP, reste acceptable. En général, les résultats de statut sérologique positifs reposant sur des tests de première et de seconde générations étaient similaires. Le test de seconde génération n'a aucun impact négatif sur les estimations du risque dans l'algorithme.

Compte tenu des données dans la vie réelle d'UNILABS issues de quatre pays de l'UE qui montrent que le taux supérieur de modification annuelle du statut sérologique peut être aussi élevé que 16 %, le taux de modification annuelle du statut sérologique (négatif à positif) doit être actualisé dans le guide de prescription pour la prise en charge des patients. En outre, il convient de préciser que les patients positifs à l'anticorps anti-virus JC à un moment ou à un autre doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer une LEMP, indépendamment de tout résultat de détection d'anticorps antérieur ou ultérieur.

Développement de LEMP après arrêt du traitement par natalizumab

Tous les cas de LEMP chez les patients ayant reçu du natalizumab sont survenus dans les 6 mois suivant la dernière perfusion. Ces résultats étayent la recommandation actuelle du résumé des caractéristiques du produit selon laquelle les médecins doivent rester vigilants concernant les signes et symptômes de la LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement par natalizumab et que la même stratégie de surveillance devrait être appliquée pendant une période

allant jusqu'à 6 mois après l'arrêt. Il est important de mettre à jour la notice pour y indiquer le risque de LEMP au cours des 6 mois suivant l'arrêt de la prise de Tysabri.

Estimation du risque de LEMP

L'algorithme de stratification des risques dans le matériel de formation sera mis à jour pour inclure les estimations actuelles obtenues de cohortes d'études appariées (études STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA) portant sur les patients traités par natalizumab et pour incorporer l'indice d'anticorps anti-virus JC.

Des présentations supplémentaires du risque de LEMP à l'aide de différentes méthodologies peuvent être complémentaires aux informations issues de l'algorithme actuel et apporteront des informations additionnelles aux médecins dans leurs discussions sur le rapport bénéfice/risque avec leurs patients. En particulier, l'inclusion d'une analyse de Kaplan-Meier du risque de LEMP en plus de l'algorithme permettrait de présenter le risque cumulatif de LEMP dans la durée.

Biomarqueurs de développement de la LEMP

Les efforts récents d'identification de biomarqueurs potentiels sont prometteurs mais n'ont pas, à ce jour, permis d'identifier de nouveaux marqueurs pouvant être utilisés dans la pratique clinique pour améliorer la stratification des risques existants en matière de LEMP.

Compte tenu de tous les éléments qui précèdent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Tysabri reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques additionnelles décrites ci-dessous.

Le PRAC a adopté une version révisée du plan de gestion des risques (PGR) qui reflète les modifications convenues au cours de la procédure.

Le PRAC a convenu de la nécessité de modifier les informations destinées aux médecins et les directives de prise en charge et a mis à jour les éléments principaux du matériel de formation en conséquence. Une maquette du guide de prescription pour la prise en charge des patients actualisé est jointe en annexe au plan de gestion des risques. De plus, la carte d'alerte patient et les formulaires d'instauration et de poursuite de traitement ont également été mis à jour et un nouveau formulaire d'arrêt de traitement a été introduit.

La formulation d'une communication directe avec les professionnels de santé a été adoptée, ainsi qu'un plan de communication.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné Tysabri (natalizumab) dans le cadre de la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, engagée par la Commission européenne.
- Le PRAC a examiné toutes les données présentées par le titulaire de l'AMM sur le risque de LEMP associé à Tysabri, ainsi que d'autres données rendues disponibles au cours de la procédure et les avis exprimés par le groupe scientifique consultatif en neurologie.
- Le PRAC a conclu que la LEMP cliniquement asymptomatique au moment du diagnostic est une maladie plus fréquemment localisée sur l'IRM, avec un meilleur taux de survie et de meilleurs résultats cliniques par rapport à la LEMP symptomatique. Le diagnostic précoce de la LEMP semble être associé à de meilleurs résultats.

- Par conséquent, le PRAC a recommandé d'envisager un dépistage de la LEMP par IRM plus fréquent (par exemple tous les 3 à 6 mois) à l'aide d'un protocole IRM abrégé pour les patients présentant un risque plus élevé de développer une LEMP.
- Le PRAC a également conclu que, chez les patients qui n'ont pas reçu de thérapie immunosuppressive antérieure et qui sont positifs aux anticorps anti-virus JC, le niveau de réponse aux anticorps anti-virus JC (indice) est associé au risque de développer une LEMP. Les données actuellement disponibles suggèrent que le risque est accru en cas d'indice d'anticorps plus important, mais aucune valeur seuil claire n'a été identifiée. Chez les patients traités pendant plus de 2 ans, le risque de LEMP est faible à des indices inférieurs ou égaux à 0,9 et augmente de façon substantielle à des valeurs supérieures à 1,5.
- Le PRAC a recommandé que les patients présentant un faible indice d'anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de thérapie immunosuppressive antérieure fassent à nouveau l'objet de tests tous les six mois après 2 ans de traitement.
- Le PRAC a aussi considéré qu'il était nécessaire de mettre à jour le matériel de formation existant, particulièrement en ce qui concerne les estimations de risque de développement de LEMP chez les patients traités par Tysabri.

Compte tenu des informations qui précèdent, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque de Tysabri reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques additionnelles.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Tysabri.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble de ses conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Tysabri reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

C'est pourquoi le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Tysabri.