

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ZINBRYTA** (daclizumab), immunosuppresseur

**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées.**

#### L'essentiel

- ▶ ZINBRYTA, administré par voie sous-cutanée, a l'AMM dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec poussées chez l'adulte. Cette indication regroupe les SEP rémittentes/récurrentes (RR), les SEP secondairement progressives (SP) avec poussées et les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant.
- ▶ C'est une alternative thérapeutique utilisable en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention dans toutes les formes de SEP avec poussées.
- ▶ Sa supériorité a été démontrée par rapport à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (interféron  $\beta$ 1a AVONEX) en termes de taux annualisé de poussées au détriment d'un profil de tolérance moins favorable notamment avec des événements indésirables graves.
- ▶ L'absence de comparaison directe aux traitements indiqués dans les formes très actives de SEP-RR ne permet pas de quantifier son apport chez ces patients.
- ▶ Il n'y a cependant pas de donnée documentant son efficacité ou sa tolérance chez les patients atteints de SEP-SP avec poussées.

#### Stratégie thérapeutique

- Les traitements de 1<sup>ère</sup> intention de la SEP-RR sont : les interférons  $\beta$  (AVONEX, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, PLEGRIDY) acétate de glatiramère (COPAXONE) et deux médicaments administrés par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA). Le bénéfice à long terme de ces traitements est d'une appréciation délicate. La décision de les interrompre doit être prise en fonction de critères cliniques suggérant une perte d'efficacité ou une efficacité limitée (fréquence des poussées, développement d'une SEP progressive sans poussées), l'apparition d'effets indésirables ou un éventuel désir de grossesse.
- Trois immunosuppresseurs par voie parentérale (mitoxantrone ELSEP, natalizumab TYSABRI) et par voie orale (fingolimod GILENYA) sont réservés aux formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu de leurs effets indésirables. L'alemtuzumab (LEMTRADA), un autre immunosuppresseur par voie parentérale, est à réserver au traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne chez les patients atteints d'une maladie sévère, en raison de son profil de tolérance.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
ZINBRYTA est une alternative thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention dans toutes les formes de sclérose en plaques avec poussées.

#### Données cliniques

- L'évaluation du daclizumab dans la SEP repose essentiellement sur une étude comparative versus placebo (étude SELECT) et une étude comparative versus interféron (IFN)  $\beta$ 1a (étude DECIDE).
- L'étude SELECT a été réalisée chez 621 patients atteints d'une SEP-RR ayant eu au moins une poussée dans les 12 mois précédents et une lésion IRM compatible avec une SEP ou ayant eu une nouvelle lésion prenant le gadolinium (Gd+) dans les 6 semaines précédentes. Environ 16 % des patients de cette étude avaient déjà reçu un traitement de fond indiqué dans la SEP. Au terme de 52 semaines de traitement, la supériorité du daclizumab versus placebo a été mise en évidence sur le taux annualisé de poussées (critères de jugement principal) : 0,22

versus 0,458 RR=0,461 IC95% = [0,32 ; 0,67] p<0,0001. La supériorité a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés : nouvelles lésions Gd+ entre les semaines 8 et 24, lésions T2 nouvelles ou en expansion à 52 semaines, et pourcentage de patients avec au moins une poussée.

- L'étude DECIDE a été réalisée chez 1 841 patients atteints d'une SEP-RR ayant eu au moins 2 poussées dans les trois années précédentes dont une pendant les 12 mois précédents, ou une poussée et une lésion Gd+ au cours des deux années précédentes. Environ 41 % des patients avaient déjà reçu un traitement de fond. Au terme d'un temps médian de traitement de 111 semaines, la supériorité du daclizumab versus IFN  $\beta$ -1a a été mise en évidence sur le taux annualisé de poussée : 0,393 versus 0,216 RR=0,550 IC95% = [0,47 ; 0,65] p<0,0001. La supériorité du daclizumab versus IFN  $\beta$ -1a a également été démontrée sur le nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion à 96 semaines (critère secondaire de jugement). En revanche la progression du handicap confirmé à 12 semaines n'a pas différée entre les deux groupes. Dans l'étude DECIDE, plus de patients du groupe daclizumab que du groupe IFN-  $\beta$ -1a ont eu au moins 1 événement indésirable grave (15 % versus 10 %) et au moins un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement (14 % versus 9 %) lorsque les poussées de SEP n'ont pas été comptabilisées.

## Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale réservée aux spécialistes et services en neurologie.
- Renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en neurologie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ZINBRYTA est important.
- ZINBRYTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la sclérose en plaques avec poussées actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 janvier 2017 (CT-15547) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »