



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 janvier 2017

Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 11 janvier 2017.*

daclizumab

ZINBRYTA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 300 673 2 1)

ZINBRYTA 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 673 3 8)

Laboratoire BIOGEN FRANCE S.A.S.

Code ATC	L04AC01 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de la sclérose en plaques avec poussées chez l'adulte. »

SMR	Important.
ASMR	Prenant en compte : - les données cliniques disponibles démontrant la supériorité du daclizumab versus interféron $\beta 1a$ sur le taux annualisé de poussées au détriment d'une tolérance moins favorable, notamment en termes d'événements indésirables graves, - l'absence de donnée comparative directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR, alors que la comparaison était possible, - et faute de données chez les patients atteints d'une forme secondairement progressive de SEP avec poussées, La Commission considère que ZINBRYTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 6).
ISP	ZINBRYTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZINBRYTA est une alternative thérapeutique utilisable en première ou deuxième intention dans toutes les formes de sclérose en plaques avec poussées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 01/07/2016 (procédure centralisée) PGR (cf. paragraphe 8.2.3).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale réservée aux spécialistes et services neurologie, renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en neurologie.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur d'interleukine L04AC01 daclizumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ZINBRYTA (daclizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « sclérose en plaques (SEP) avec poussées ».

Selon les recommandations de l'EMA pour le développement des médicaments dans la SEP¹ cette indication regroupe :

- les patients atteints de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) ;
- les patients atteints d'une SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées ;
- et les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

Le daclizumab est un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité CD25 du récepteur à l'interleukine-2 (IL-2) majoritairement présent à la surface des lymphocytes T activés. En modulant la voie de signalisation de l'IL-2, le daclizumab a une action immunosuppressive. Il a été précédemment exploité par un autre laboratoire dans la prophylaxie du rejet aigu de greffe rénale avec une dose et une voie d'administration différente.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Zinbryta est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées (SEP avec poussées) chez l'adulte (voir rubrique 5.1) »

¹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. 26 mars 2015.

04 POSOLOGIE

« La dose de Zinbryta recommandée est de 150 mg injectée par voie sous-cutanée une fois par mois. »

05 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une pathologie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France.

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles.

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

- les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires, qui se caractérisent par la présence de poussées sans que soit objectivée une progression du handicap entre les poussées ;
- les formes dites secondairement progressives (SEP-SP), secondaires aux formes rémittentes et caractérisées par une progression continue du handicap à laquelle se surajoutent ou non des poussées ;
- les formes dites primaires progressives (SEP-PP), caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées.

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta (IFN β -1a ; β -1b et β -1a pégylé), l'acétate de glatiramère 20 mg/ml et deux spécialités par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR².

Deux autres spécialités peuvent être utilisées en cas d'échec des précédentes thérapies : l'alemtuzumab (LEMTRADA) réservé aux formes sévères et la mitoxatrone (ELSEP) réservée aux formes agressives et à leur évolution en SEP-SP.

L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme.

La SEP-RR et son évolution possible en forme progressive reste une maladie invalidante, il persiste donc un besoin médical pour de nouveaux traitements mieux tolérés et démontrant une réduction du handicap à long terme.

² Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- 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, 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Médicaments de première intention dans la SEP-RR et les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et à haut risque de développer une SEP cliniquement définie						
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	Non	- SEP-RR - n'est pas indiqué dans les SEP progressives d'emblée ou les SEP-SP	Dernier renouvellement : 22/06/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique ³	Oui
AVONEX (interféron-β 1a) <i>Biogen</i>	Non	- SEP-RR - patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, 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 renouvellement : 05/10/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
BETAFERON (interféron-β 1b) <i>Bayer Santé</i>	Non	- SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. - SEP-SP évoluant par poussées - patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, 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 renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
EXTAVIA (interféron-β 1b) <i>Novartis Pharma</i>	Non		Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR V par rapport à BETAFERON	Oui

³NB : les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant présenté un seul événement démyélinisant. Cette dernière indication avait un SMR important et une ASMR V.

REBIF (interféron-β 1a) <i>Merck Serono</i>	Non	- 1 : SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes - 2 : des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant 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 (<i>REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement</i>) - son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées	02/06/2010	Important	1 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique 2 : ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
PLEGRIDY (interféron-β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	Non	SEP-RR	15/04/2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
AUBAGIO (térfunomide) <i>Genzyme</i>	Non	SEP-RR	05/03/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	Non	SEP-RR	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
Médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou agressives ou aux formes de SEP-SP						
GILENYA (fingolimob) <i>Novartis Pharma</i>	Non	en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants : - 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, 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'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente	20/07/2011	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints de SEP-RR très active	Oui
TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i>	Non	en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes 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'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente	17/01/2007 (réévaluation : 29/02/2012)	Important	ASMR III dans la prise en charge des patients atteints de SEP-RR agressives avec sérologie virus JC négative	Oui

LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	Non	SEP-RR	06/01/2016	Modéré dans les formes sévères de SEP-RR malgré un traitement de 1 ^{ère} ligne ou de 2 ^{ème} ligne Insuffisant dans les autres formes	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
ELSEP (mitoxantrone) <i>Meda Pharma</i>	Non	Formes agressives de SEP-RR ou de SEP-SP. L'agressivité est définie par: · 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. · ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention.	25/02/2004	Important	ASMR III dans la prise en charge des patients atteints de SEP agressives	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ZINBRYTA est pris en charge dans la population de l'AMM en Allemagne depuis août 2016. Sa prise en charge dans les autres pays membres de l'EMA est en cours d'évaluation.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Cette demande d'inscription repose sur les données suivantes :

- une étude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo chez des patients atteints de SEP-RR (étude SELECT) ;
- une étude randomisée, double aveugle, comparative versus interféron (IFN) β -1a chez des patients atteints de SEP-RR (étude DECIDE) ;
- une méta-analyse en réseau dans laquelle l'efficacité et la tolérance du daclizumab a été comparée à celle des autres traitements de la SEP-RR.

8.1.1 Etude comparative versus placebo (SELECT)⁴

8.1.1.1 Méthodes

	Etude SELECT
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du daclizumab (150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines) par rapport au placebo en termes de taux annualisé de poussées.
Méthode	Etude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Population étudiée	Patients atteints d'une SEP-RR.
Parmi les critères d'inclusion	- patients âgés de 18 à 55 ans - diagnostic de SEP-RR confirmé selon les critères de McDonald avec : - o au moins une poussée constatée pendant les 12 mois précédant l'inclusion et une lésion visible à l'IRM compatible avec une SEP, <u>ou</u> - o au moins une nouvelle lésion rehaussée après injection de gadolinium (Gd+) dans les 6 semaines précédant l'inclusion - score EDSS⁵ $\leq$ 5,0
Parmi les critères de non inclusion	- patients atteints d'une forme progressive de SEP ; - poussée constatée dans 50 jours précédant l'inclusion ou sujet non totalement remis de sa précédente poussée ; - antécédent de tumeur maligne, d'allergie sévère, de réaction anaphylactique ou d'allergies médicamenteuses, d'infection par le HIV ou d'immunodépression ; - anomalies des investigations évocatrices d'une maladie cardiaque, hormonale, hématologique, hépatique, immunologique, métabolique, urologique, pulmonaire, gastro-intestinale, dermatologique, psychiatrique, rénale, neurologique (autre que SEP) et/ou toute maladie sévère non compatible avec l'administration du daclizumab ; - varicelle, zona ou toute infection sévère dans les 6 semaines précédant l'inclusion ; - infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; - antécédent de traitement par daclizumab, irradiation lymphoïde totale, cladribine, mitoxantrone, vaccination anti lymphocyte T ou récepteur des lymphocytes T, anticorps monoclonal (sauf natalizumab ou rituximab) ;

⁴Gold R et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381: 2167-75

⁵ Echelle de sévérité du handicap allant de 0 à 10.

	- antécédent de traitement par natalizumab, cyclosporine, azathioprine, méthotrexate immunoglobuline IV, plasmaphérèse ou cytophérèse dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - antécédent de traitement par acétate de glatiramère, IFN α ou β pendant les 3 mois précédant l'inclusion ; - antécédent de traitement par corticoïde IV ou oral, 4-aminopyridine pendant le mois précédant l'inclusion.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (1 : 1 : 1) pour recevoir : - groupe daclizumab 150 mg : 1 injection toute les 4 semaines de daclizumab 150 mg - groupe daclizumab 300 mg : 1 injection toute les 4 semaines de daclizumab 300 mg - groupe placebo : équivalent placebo.
Déroulement de l'étude	La durée de l'étude a été de 52 semaines à la suite desquelles les patients ont eu la possibilité d'entrer dans une phase d'extension de 52 semaines supplémentaires avec maintien de l'aveugle (étude SELECTION) ou dans une phase de suivi en ouvert de 20 semaines supplémentaires. Les données issues de ces phases d'extension ne seront pas détaillées dans cet avis.
Traitements associés	Les traitements symptomatiques contre la spasticité, la dépression ou la fatigue étaient autorisés pendant l'étude. Dans la mesure du possible, les doses devaient être maintenues stables pendant la durée de l'étude.
Critère de jugement principal	Taux annualisé de poussées.
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Les critères secondaires ont été hiérarchisés et analysés par ordre de rang :</u> 1. sommes des lésions Gd+ observées entre la 8^{ème} et la 24^{ème} semaine ; 2. nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion ; 3. pourcentage de patients avec au moins une poussée observée pendant l'étude ; 4. qualité de vie (score physique MSIS-29 PHYS) : score évaluant l'impact des fonctions physiques sur la qualité de vie des patients atteints de SEP allant de 20 à 80 points. Il a été récemment estimé que pour être cliniquement pertinent une variation d'au moins 7,5 points doit être observée⁶. <u>Parmi les critères exploratoires :</u> Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 et 24 semaines définie comme : - une augmentation de 1 point sur le score EDSS si ≥ 1 à l'inclusion ; - une augmentation de 1,5 points sur le score EDSS si $= 0$ à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse que le taux annualisé de poussées estimé à 0,476 dans le groupe placebo serait diminué de 50% dans les groupes daclizumab, le recrutement de 198 patients par groupe était nécessaire pour détecter cette différence avec une puissance de 90% et un risque d'erreur de 5 %.
Analyse statistique	Le taux annualisé de poussées a été analysé par un modèle de régression logistique binomial ajusté sur le score EDSS ($\leq 2,5$ versus $> 2,5$), l'âge (≤ 35 ans versus > 35 ans) et le nombre de poussées pendant l'année précédant l'inclusion. L'analyse des critères de jugement a été hiérarchisée pour comparer en premier lieu le groupe daclizumab 300 versus placebo puis le groupe daclizumab 150 versus placebo. Les analyses principales ont été conduites en intention de traiter modifiée (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement) et en per protocole.

8.1.1.2 Résultats

Les résultats d'efficacité du groupe daclizumab 300 sont rapportés à titre indicatif puisque ayant évalués une posologie non retenue à l'AMM.

► Population de l'étude

Un total de 621 patients a été inclus dans cette étude : 204 dans le groupe placebo, 208 dans le groupe daclizumab 150 et 209 dans le groupe daclizumab 300.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les trois groupes : ils étaient en moyenne âgés de 36 ans et étaient majoritairement de sexe féminin (65 %).

⁶ GA Philips Responder definition of the Multiple Sclerosis Impact Scale physical impact subscale for patients with physical worsening. Mult Scler 2014; 20:1753-60

Les patients avaient une SEP-RR diagnostiquée depuis 4,1 ans en moyenne et un score EDSS moyen de 2,7 à l'inclusion. Le nombre moyen de poussées observées pendant les 3 dernières années était de 2,4 et de 1,4 sur les 12 derniers mois.

En revanche, en raison du nombre et du volume des lésions T2 visibles à l'IRM ainsi que du nombre de traitements antérieurs reçus, les patients du groupe daclizumab 150 semblaient avoir une maladie plus sévère à l'inclusion, cf. tableau 1 pour détails.

Tableau 1 : traitements antérieurs des patients

	placebo N=204	daclizumab 150 N=208	daclizumab 300 N=209
Patient ayant déjà été traité par un médicament de fond indiqué dans la SEP, n (%)	26 (13)	41 (20)	31 (15)
IFNβ-1a	10 (5)	15 (7)	11 (5)
IFNβ-1b	8 (4)	20 (10)	16 (8)
acétate de glatiramère	8 (4)	9 (4)	9 (4)
mitoxantrone	1 (<1)	0	0
natalizumab	0	2 (<1)	0

Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été comparable entre les trois groupes de traitement : 9 % dans le groupe placebo et dans le groupe daclizumab 150 mg et 8 % dans le groupe daclizumab 300 mg. Les raisons principales d'arrêts prématurés ont été les retraits de consentement (4 %) et les événements indésirables (3 %).

Vingt-et-un patients ont été exclus de la population ITTm en raison d'une déviation de protocole constatée dans un centre investigateur.

► Critère de jugement principal : taux annualisé de poussées

Après 52 semaines de traitement, le taux annualisé de poussées a été plus élevé dans le groupe placebo (0,458) que dans le groupe daclizumab 150 (0,211) : RR=0,461 IC95% = [0,318 ; 0,668] $p < 0,0001$ (cf. tableau 2 pour l'ensemble des résultats).

Cette différence reviendrait à éviter en moyenne une poussée tous les 4,05 ans, chez des patients qui feraient en moyenne 1,9 poussée sous placebo si la maladie reste stable sur cette même période.

Tableau 2 : critère de jugement principal population ITTm

	daclizumab 150 N=201	placebo N=196	daclizumab 300 N=203
Nombre de poussées, n (%) :			
- 0	163 (81)	127 (65)	163 (80)
- 1	33 (16)	52 (27)	34 (17)
- 2	5 (2)	15 (8)	5 (2)
- 3	0	2 (1)	1 (<1)
- ≥4	0	0	0
Taux annualisé de poussées ajusté [IC95%]	0,211 [0,155 ; 0,287]	0,458 [0,370 ; 0,566]	0,230 [0,172 ; 0,308]
RR [IC95%]	0,461 [0,318 ; 0,668]	/	0,503 [0,352 ; 0,721]
p value	<0,0001	/	0,0002

► Critères secondaires de jugement :

- Somme des lésions Gd+ entre les semaines 8 et 24

Le nombre moyen ajusté de nouvelles lésions Gd+ entre les semaines 8 et 24 a été plus élevé dans le groupe placebo (4,79) que dans le groupe daclizumab 150 mg (1,46) : pourcentage de réduction = 69,5 % IC95% = [52,4 ; 80,4] $p < 0,0001$.

- *Nouvelles lésions T2 ou en expansion à 52 semaines*

Le nombre moyen ajusté de lésion T2 nouvelles ou en expansion à 52 semaines a été plus élevé dans le groupe placebo (8,13) que dans le groupe daclizumab 150 mg (2,42) : pourcentage de réduction = 70,2 % IC95% = [59,9 ; 77,9] p<0,0001.

- *Pourcentage de patients avec au moins une poussée pendant l'étude*

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec au moins une poussée pendant l'étude a été plus élevé dans le groupe placebo (36 %) que dans le groupe daclizumab 150 (19,1 %) HR=0,45 IC95 % = [0,30 ; 0,67] p<0,0001.

- *Qualité de vie (score physique MSIS-29 PHYS)*

Le score physique MSIS-29 PHYS évalué à 52 semaines a augmenté de 1 point dans le groupe daclizumab 150 et a diminué de 3 points dans le groupe placebo. Cette différence, non cliniquement pertinente, ne peut être considérée comme statistiquement significative en raison de l'absence de différence entre le groupe daclizumab 300 et le groupe placebo et du plan d'analyse statistique prévu dans le protocole (analyse hiérarchisée).

Tableau 3 : critères secondaires de jugement hiérarchisés

	placebo N=196	daclizumab 150 N=201	daclizumab 300 N=203
Nouvelles lésions Gd+ entre les semaines 8 et 24			0
N analysés	104	101	102
Somme [IC95%]	4,79 [3,56 ; 6,43]	1,46 [1,05 ; 2,3]	1,03 [0,73 ; 1,46]
% de réduction [IC95%]	/	69,47 [54,40 ; 80,41]	78,44 [65,97 ; 86,35]
p value vs placebo	/	<0,0001	<0,0001
Nouvelles lésions T2 ou en expansion à 52 semaines			
N analysés	195	199	200
Somme [IC95%]	8,13 [6,65 ; 9,94]	2,42 [1,96 ; 2,99]	1,73 [1,39 ; 2,15]
% de réduction [IC95%]	/	70,23 [59,94 ; 77,88]	78,73 [71,33 ; 84,22]
p value vs placebo	/	<0,0001	<0,0001
Pourcentage de patients avec au moins une poussée pendant l'étude			
N analysés	196	201	203
% estimé	36	19	20
HR [IC 95%]	/	0,45 [0,30 ; 0,67]	0,49 [0,33 ; 0,72]
p value vs placebo	/	<0,0001	<0,0001
Qualité de vie (MSIS-29 PHYS)			
N analysés	196	201	203
différence moyenne	+3,0	-1,0	+1,4
différence ajustée	/	-4.27 [-6,76 ; -1.78]	-1.93 [-4,42 ; 0,56]

► **Critère exploratoire : progression du handicap**

Les analyses exploratoires suggèrent un pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap confirmée à 12 semaines tel que défini dans le protocole a été plus élevé dans le groupe placebo (13,3 %) que dans le groupe daclizumab 150 mg (5,9 %) : HR = 0,43 IC95 % = [0,21 ; 0,88] p=0,02. Le pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap confirmée à 24 semaines a également été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe daclizumab : 11,1 % versus 2,6 % HR=0,24 IC95% = [0,09 ; 0,63] p=0,0037.

En revanche, aucune différence n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe daclizumab 300 mg sur ce critère à 12 semaines et à 24 semaines.

8.1.2 Etude comparative versus interféron⁷

8.1.2.1 Méthodes

	Etude DECIDE
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du daclizumab 150 mg versus IFN β -1a en termes de taux annualisé de poussées.
Méthode	Etude comparative versus IFN β -1a, randomisée en double aveugle.
Population étudiée	Patients atteints d'une SEP-RR.
Critères d'inclusion	- patients âgés de 18 à 55 ans ; - diagnostic de SEP-RR confirmé selon les critères de McDonald avec : - o au moins deux poussées ou plus au cours des 3 années précédant l'inclusion dont au moins une pendant l'année précédente, <u>ou</u> - o au moins une poussée et une nouvelle lésion rehaussée après injection de gadolinium au cours des deux années précédant l'inclusion si l'un de deux événements est survenu dans les 12 mois précédant l'inclusion. Les nouvelles lésions radiologiques devaient être différentes de celles associées aux poussées - score EDSS $\leq$ 5,0
Critères de non inclusion	- patients atteints d'une forme progressive de SEP ; - poussée constatée dans 50 jours précédant l'inclusion ou sujet non totalement remis de sa précédente poussée ; - antécédent de tumeur maligne, d'allergie sévère, de réaction anaphylactique ou d'allergies médicamenteuses, d'infection par le HIV ou d'immunodépression ; - anomalies des investigations évocatrices d'une maladie cardiaque, hormonale, hématologique, hépatique, immunologique, métabolique, urologique, pulmonaire, gastro-intestinale, dermatologique, psychiatrique, rénale, neurologique (autre que SEP) et/ou toute maladie sévère non compatible avec l'administration du daclizumab ; - varicelle, zona ou toute infection sévère dans les 6 semaines précédant l'inclusion - infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; - antécédent de traitement par daclizumab ou autre anti-CD25, irradiation lymphoïde totale, cladribine, vaccination anti lymphocyte T ou récepteur des lymphocytes T, anticorps monoclonal (sauf natalizumab) ; - antécédent de traitement par mitoxantrone, cyclophosphamide, fingolimod ou natalizumab dans l'année précédant l'inclusion ; - antécédent de traitement par cyclosporine, azathioprine, méthotrexate, mycophenolate mofetil, immunoglobuline IV, plasmaphérèse ou cytophérèse dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - antécédent de traitement par acétate de glatiramère, corticoïde IV ou oral pendant le mois précédant ; - antécédent de traitement par corticoïde IV ou oral, 4-aminopyridine pendant le mois précédant l'inclusion.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir pendant 96 à 144 semaines : - groupe daclizumab 150 mg : 1 injection toutes les 4 semaines de daclizumab 150 mg - groupe IFN β-1a : 1 injection par semaine d'IFN β-1a Des injections d'équivalent placebo étaient prévues dans les deux groupes pour maintenir l'aveugle.
Déroulement de l'étude	L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait complété un traitement de 96 semaines. Les patients avaient ensuite la possibilité de poursuivre le traitement dans une phase d'extension en ouvert (étude EXTEND) dont les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.
Traitements associés	Les traitements symptomatiques contre la spasticité, la dépression ou la fatigue étaient autorisés pendant l'étude. Dans la mesure du possible, les doses devaient être maintenues stables pendant la durée de l'étude.
Critère de jugement principal	Taux annualisé de poussées.

⁷ Kappos L et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2015 ; 373 : 1418-28

Parmi les critères de jugement secondaires	Les critères secondaires ont été hiérarchisés et analysés par ordre de rang : 1. nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion ; 2. pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 semaines définie comme : - une augmentation de 1 point sur le score EDSS si score EDSS ≥ 1 point à l'inclusion - une augmentation de 1,5 points sur le score EDSS si score EDSS =0 à l'inclusion 3. pourcentage de patients sans poussée ; 4. qualité de vie (score physique MSIS-29 PHYYS). Parmi les critères exploratoires : Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 24 semaines définie comme : - une augmentation de 1 point sur le score EDSS si ≥ 1 à l'inclusion ; - une augmentation de 1,5 points sur le score EDSS si =0 à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse que le taux annualisé de poussées estimé à 0,27 dans le groupe IFN β -1a serait diminué de 24 % dans le groupe daclizumab et que le suivi moyen serait de 2,4 ans, le recrutement de 900 patients par groupe était nécessaire pour détecter cette différence avec une puissance de 90% et un risque d'erreur de 5 %.
Analyse statistique	Le taux annualisé de poussées a été analysé par un modèle de régression logistique binomial ajusté sur le score EDSS ($\leq 2,5$ versus $> 2,5$), l'âge (≤ 35 ans versus > 35 ans), les antécédents de traitement par IFN β-1a et le taux annualisé de poussées sur les 3 années précédant l'inclusion. L'analyse du critère principal était prévue après que le dernier patient inclus ait complété un suivi de 96 semaines. Les analyses principales ont été conduites en intention de traiter modifiée (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement).

8.1.2.2 Résultats

► Population de l'étude

Un total de 1 841 patients a été inclus dans cette étude : 922 dans le groupe IFN β -1a et 919 dans le groupe daclizumab. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes : ils étaient en moyenne âgés de 36 ans et étaient majoritairement de sexe féminin (68 %). Les patients avaient une SEP-RR diagnostiquée depuis 4,2 ans en moyenne et un score EDSS moyen de 2,0 à l'inclusion. Le nombre moyen de poussées observées pendant les 3 dernières années était de 2,7 et de 1,6 sur les 12 derniers mois. Le nombre de patients pré-traités pour leur SEP était comparable entre les deux groupes de traitement, cf. tableau 4 pour détails.

Tableau 4 : traitements antérieurs des patients

	IFN β-1a N=922	daclizumab N=919
Patient ayant déjà été traité par un médicament de fond indiqué dans la SEP, n (%)	376 (41)	380 (41)
IFN β -1a	201 (22)	207 (23)
IFN β -1b	136 (15)	132 (14)
acétate de glatiramère	111 (12)	110 (12)
autres traitements immunomodulateurs (corticoïdes exclus)	56 (6)	65 (7)

Le nombre d'arrêt prématuré de traitement a été comparable entre les groupes de traitement : 30 % dans le groupe IFN β -1a et 29 % dans le groupe daclizumab. Les raisons principales ont été les retraits de consentement (9 %) et les événements indésirables (12 %).

► Critère principal de jugement : taux annualisé de poussées

Après un temps de traitement médian de 111 semaines, le taux annualisé de poussées a été plus élevé dans le groupe IFN β -1a (0,393) que dans le groupe daclizumab (0,216) : RR=0,550 IC95% = [0,469 ; 0,645] $p < 0,00001$.

Cette différence reviendrait à éviter en moyenne une poussée tous les 5,6 ans, chez des patients qui traités par IFN-β-1a feraient en moyenne 2,2 poussées sous si la maladie reste stable sur cette même période.

Tableau 5 : critère de jugement principal de l'étude DECIDE (population ITTm)

	IFN β-1a N=922	daclizumab N=919
Patients avec au moins 1 poussée, n (%)	392 (43)	260 (28)
Nombre de poussées, n (%) :		
- 0	530 (57)	659 (72)
- 1	227 (25)	174 (19)
- 2	109 (12)	51 (6)
- 3	36 (4)	20 (2)
- ≥4	20 (2)	15 (2)
Taux annualisé de poussées ajusté [IC95%]	0,393 [0,353 ; 0,438]	0,216 [0,191 ; 0,244]
RR [IC95%] (daclizumab vs IFN β-1a)	/	0,550 [0,469 ; 0,645]
p value	/	<0,0001

► Critères secondaires de jugements hiérarchisés

- Lésions T2 nouvelles ou en expansion à 96 semaines

Le nombre moyen de lésions T2 nouvelles ou en expansion à 96 semaines a été plus élevé dans le groupe IFN β-1a (9,44) que dans le groupe daclizumab (4,31), soit un pourcentage de réduction de 54,4 % IC95% = [46,9 ; 60,8] p<0,0001.

- Progression du handicap

Le pourcentage de patient avec progression du handicap confirmée à 12 semaines mesuré tel que définie dans le protocole n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : 16,2% versus 20,3% HR=0,84 IC 95% = [0,66 ; 1,07], p=0,15.

Par conséquent, et selon l'analyse séquentielle hiérarchique prévue au protocole, les autres critères secondaires (pourcentage de patients sans poussée et qualité de vie) ne peuvent être considérés comme significatif. Leurs valeurs numériques sont rapportées, à titre indicatif, dans le tableau 6 résumant l'ensemble des critères secondaires de jugement.

Tableau 6 : critères secondaires de jugement de l'étude DECIDE

	IFN β-1a N=922	daclizumab N=919
Nouvelles lésions T2 ou en expansion à 52 semaines		
N analysés	841	864
Moyenne [IC95%]	9,44 [8,45 ; 10,54]	4,31 [3,85 ; 4,81]
% de réduction [IC95%]	/	54,4 [46,9 ; 60,8]
p value vs IFN β-1a	/	<0,0001
Progression du handicap à 12 semaines		
N analysés	922	919
% estimé	140 (15)	121 (13)
HR [IC 95%]	/	0,84 [0,66 ; 1,07]
p value vs IFN β-1a	/	0,1575
Pourcentage de patients sans poussée		
N analysés	922	919
% estimé	50,8	67,3
Qualité de vie (MSIS-29 PHYS)		
N analysés	912	906
% de patients avec une dégradation cliniquement significative de leur qualité de vie (augmentation ≥7,5 points du score)	213 (23)	171 (19)

► Critère exploratoire

Les analyses exploratoires suggèrent un pourcentage de patients ayant une progression du handicap confirmée à 24 semaines plus élevé dans le groupe IFN β -1a (18,3 %) que dans le groupe daclizumab (12,7 %) : HR=0,73 IC95% = [0,55 ; 0,98] p=0,0332.

8.1.2.3 Analyses post-hoc

Afin de délivrer une AMM dans l'ensemble de l'indication « SEP avec poussées », l'EMA a demandé au laboratoire de fournir des analyses complémentaires suggérant l'efficacité du daclizumab :

- chez les patients atteints d'une SEP secondairement progressive avec des poussées ;
- chez les patients atteints d'une forme très active de SEP-RR.

► Données d'efficacité chez les patients atteints d'une SEP-SP :

Les patients atteints d'une SEP-SP étaient exclus des études cliniques du daclizumab (cf. critères de non inclusions), toutefois l'EMA a considéré que la durée et la taille de l'étude DECIDE pouvait permettre d'identifier chez certains patients atteints d'une SEP-RR, une évolution vers une SEP-SP avec poussées. Il a été ainsi demandé au laboratoire de fournir des données évaluant le risque d'avoir une progression de l'atteinte neurologique, assimilable à une évolution en SEP-SP, chez les patients ayant un score EDSS à l'inclusion $\geq 3,5$.

Pour être considéré comme ayant une aggravation neurologique de la maladie pendant l'étude, les patients devaient répondre à l'un des éléments d'un critère composite :

- progression confirmée à 24 semaines évaluée par le score EDSS, ou
- augmentation ≥ 20 % du score T25FW évaluant la capacité de marché, ou
- augmentation ≥ 20 % du score 9HPT évaluant la dextérité manuelle.

Ce critère composite a été développé par BIOGEN⁸ pour l'évaluation du natalizumab chez des patients atteints de SEP-SP (étude ASCEND). Le lien entre ce score et l'évaluation du handicap dans la SEP-RR n'a pas été statistiquement démontré.

Aucune différence entre les deux groupes de traitement n'a été mise en évidence sur ce critère composite dont les résultats à visée exploratoire sont rapportés dans le tableau 7.

Tableau 7 : analyse post-hoc évaluant le risque d'atteinte neurologique

	IFN β -1a N=922	daclizumab N=919
Patients avec un score EDSS $\geq 3,5$ à l'inclusion		
N analysés	291	260
score composite	0,331	0,236
HR [IC95]	/	0,73 [0,51 ; 1,04]
Patients avec un score EDSS $\geq 3,5$ à l'inclusion <u>et sans</u> <u>poussée pendant l'étude</u>		
N analysés	163	154
score composite	0,234	0,143
HR [IC95]	/	0,97 [0,36 ; 1,22]

A titre d'information, ni l'analyse chez les patients avec un score EDSS à l'inclusion $\geq 4,0$ ou $\geq 4,5$ ni l'analyse de chacune des composantes de ce critère n'ont suggéré de différence entre les deux groupes de traitement.

⁸ Cadavid D et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2016 (e-publication).

► Données chez les patients atteints d'une forme très active de SEP-RR

Egalement à la demande de l'EMA, le laboratoire a réalisé une analyse post-hoc chez les patients atteints d'une forme très active de la maladie redéfinie comme (cf. RCP)⁹ :

- « les patients ayant présenté 2 poussées ou plus en 1 an et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) sur l'IRM cérébrale, ou
- Les patients n'ayant pas répondu à un traitement médicamenteux complet et bien conduit (au moins 1 an) par un traitement de fond antérieur, ayant présenté au moins une poussée durant l'année précédente sous ce traitement, et au moins 9 lésions hyper intenses en T2 sur l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée par Gd, ou des patients dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté pendant l'année précédente par rapport aux 2 années précédentes »

Cette analyse post-hoc issue de sous-groupes non stratifiés suggère la supériorité du daclizumab versus IFN β -1a dans cette population atteinte d'une maladie très active, cf. tableau 8 pour détails :

Tableau 8 : analyse post-hoc chez les patients atteints d'une SEP-RR très active

	IFN β -1a N=922	daclizumab N=919
Nombre analysé	440	404
Taux annualisé de poussées [IC95%]	0,508 [0,442; 0,584]	0,265 [0,244 ; 0,312]
RR [IC95%]	/	0,521 [0,422 ; 0,644]
p value		<0,0001

Pour information, cette analyse post-hoc a également été conduite sur des critères secondaires (nombre de lésions T2 et progression du handicap à 24 semaines) ainsi que dans l'étude SELECT et a montré des résultats similaires.

8.1.3 Méta-analyse

8.1.3.1 Méthodes

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer de façon indirecte l'efficacité et la tolérance du daclizumab 150 mg à celles d'autres médicaments indiqués dans la SEP-RR.

Une revue systématique a été menée dans MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et Science Citation Index (SCI) jusqu'en février 2016. Des recherches manuelles supplémentaires ont également été effectuées. L'ensemble des études comparatives, randomisées, d'une durée supérieure à 1 an et ayant évalué un traitement chez des patients adultes atteints de SEP-RR (au moins 85 % de SEP-RR) a été inclus dans cette méta-analyse.

Les traitements inclus dans l'analyse étaient les suivants : IFN β 1a et β 1b, peginterféron β 1a, acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthylfumarate, fingolimod, natalizumab et alemtuzumab.

Les critères d'évaluation étaient le taux annualisé de poussées et la progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines.

8.1.3.2 Résultats

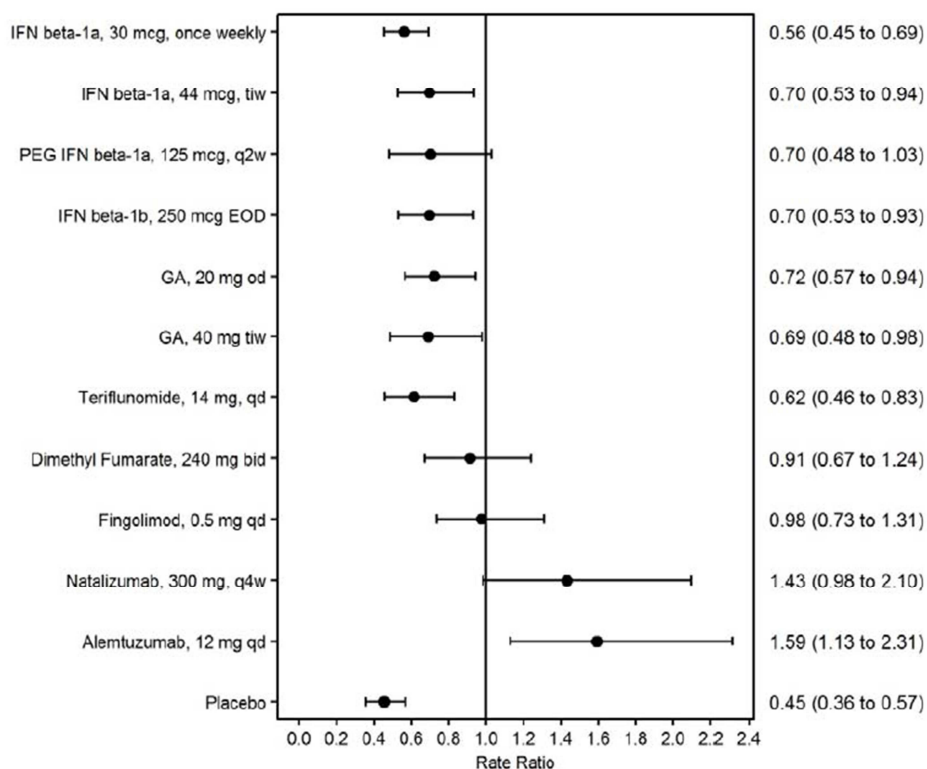
Un total de 30 études a été inclus dans cette méta-analyse : 16 études versus placebo et 14 études versus comparateur actif. Les résultats issus de cette comparaison indirecte doivent être interprétés avec prudence en raison des différences entre les patients inclus dans ces études, notamment en termes de sévérités de la maladie (nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'inclusion variant entre 1,0 à 2,4).

⁹ Définition proche de celles des AMM de GILENYA (fingolimod) et TYSABRI (natalizumab)

► Taux annualisé de poussées

Cette méta-analyse suggère la supériorité du daclizumab 150 mg versus placebo, IFN β 1a et β 1b, acétate de glatiramère et tériflunomide sur le taux annualisé de poussées. Sur ce même critère, le daclizumab semble en revanche non différent du peginterféron β 1a, du diméthylfumarate, du fingolimod et du natalizumab et inférieur à l'alemtuzumab (cf. figure 1 ci-dessous).

Figure 1 : méta-analyse des taux annualisés de poussées (daclizumab 150 mg versus autres traitements de fond)



► Progression du handicap

La méta-analyse suggère l'absence de différence sur la progression du handicap (EDSS) confirmée à 12 et 24 semaines entre le daclizumab et l'ensemble des traitements analysés (résultats non détaillés dans cet avis).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance des études SELECT et DECIDE sont résumées dans les tableaux 9 et 10 ci-dessus :

Tableau 9 : données issues de l'étude SELECT*

	placebo N=204	daclizumab 150 N=208
Au moins 1 EI, n (%)	161 (79)	151 (73)
Au moins 1 EI grave, n (%)	53 (26)	32 (15)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	2 (<1)	6 (3)

* dans ce tableau sont comptabilisés les poussées de SEP, plus nombreuses dans le groupe placebo, comme événements indésirables.

Tableau 10 : données issues de l'étude DECIDE

	IFN β-1a N=922	daclizumab N=919
Au moins 1 EI, n (%)	842 (91)	838 (91)
Au moins 1 EI grave, n (%)	191 (21)	221 (24)
Au moins 1 EI grave (poussées de SEP exclues), n (%)	88 (10)	142 (15)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	112 (12)	142 (15)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (poussées de SEP exclues), n (%)	84 (9)	131 (14)

Les événements graves dans l'étude DECIDE survenus chez au moins 3 patients traités par daclizumab ont été les suivants : infection urinaire, pneumonie, lymphadénopathie, convulsion, chute, fibrome utérin, lymphadénite, dépression, dermatite et néphrolithiase.

Dix décès sont survenus durant ces deux études : 5 parmi les patients traités par daclizumab et 5 parmi les patients traités par IFN β -1a. Pour deux décès parmi les 5 survenus chez les patients traités par daclizumab, l'implication du traitement n'a pas pu être exclue, il s'agit de :

- un patient atteint d'un rash cutané sévère en voie de rémission et décédé d'une ischémie colique secondaire à un abcès du psoas (étude SELECT) ;
- un patient décédé d'une hépatite auto-immune (patient traité à la dose non retenue à l'AMM de 300 mg dans la phase d'extension de l'étude SELECT).

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents pendant un traitement par daclizumab 150 mg sont les suivants :

Très fréquents ($\geq 1/10$)	Infection des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite
Fréquents ($\geq 1/100$)	Pneumonie, infection des voies respiratoires, bronchite, infection virale, grippe, laryngite, amygdalite, pharyngite, folliculite, rhinite Lymphadénopathie, lymphadénite, anémie Dépression Douleur laryngo-pharyngée Diarrhée Dermatite, dermatite allergique, eczéma, psoriasis, dermatite séborrhéique, exfoliation cutanée, rash maculopapulaire, acné, érythème, prurit, peau sèche Pyrexie Elévation des taux d'ALAT et d'ASAT, test de la fonction rénale anormal, élévation des enzymes hépatiques, réduction du nombre de lymphocytes

8.2.3 Données issues du PGR

Risques identifiés	Hausse des transaminases et atteintes hépatiques sévères Réactions cutanées graves Infections et infections graves Colite Dépression Lymphadénopathie grave
Risques potentiels	Réactions d'hypersensibilité sévère aiguë Infections opportunistes (y compris LEMP) Tumeurs malignes (lymphome en particulier) Lymphopénie sévère et prolongée
Informations manquantes	Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les insuffisants hépatiques Utilisation concomitante avec d'autres médicaments hépatotoxiques

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation du daclizumab dans la sclérose en plaques repose essentiellement sur une étude comparative versus placebo (étude SELECT) et une étude comparative versus interféron (IFN) β 1a (étude DECIDE).

L'étude SELECT a été réalisée chez 621 patients atteints d'une SEP de type rémittente-récurrente (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 Gd+ dans les 6 semaines précédentes. 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. Les pourcentages de patients ayant eu une progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines (critères exploratoires) ont été plus importants dans le groupe placebo que dans le groupe daclizumab (13,3 % versus 5,9 % et 11,1 % versus 2,6 % respectivement).

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 1 pendant les 12 mois précédents, ou une poussée et une lésion Gd+ au cours des deux années précédentes. Les patients ont reçu soit du daclizumab soit de l'IFN β -1a pendant 96 et 144 semaines.

Au terme d'un temps médian de traitement de 111 semaines, la supériorité du daclizumab versus IFN β -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 β -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 et par conséquent les deux autres critères secondaires hiérarchisés ne peuvent être considérés comme significatifs (pourcentage de patients sans poussée, qualité de vie). Les analyses exploratoires suggèrent un pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 24 semaines plus élevé dans le groupe IFN β -1a que dans le groupe daclizumab (18,3 % versus 12,7 %).

A partir des données de cette étude, l'EMA a demandé deux analyses post-hoc pour documenter l'efficacité du daclizumab chez les patients atteints d'une SEP-RR très active et chez les patients atteints de SEP-SP avec poussée (inclus dans le libellé d'AMM).

La première analyse post-hoc a suggéré le maintien de la supériorité du daclizumab versus IFN β -1a sur le taux annualisé de poussées chez les patients atteints d'une SEP-RR très active (0,508 versus 0,265). En revanche, la deuxième analyse post-hoc réalisée chez les patients avec un score EDSS $\geq 3,5$ à l'inclusion suggère l'absence de différence entre les deux groupes sur le risque d'avoir une aggravation neurologique susceptible de correspondre à une évolution vers une forme secondairement progressive (cf. paragraphe 8.1.2.3 pour détails).

Enfin, une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) suggère la supériorité du daclizumab versus IFN β -1a et β -1b, l'acétate de glatiramère, et le tériflunomide sur le taux annualisé de poussée. Sur ce même critère le daclizumab semble non différent du peginterféron β -1a, du diméthylfumarate, du fingolimod et du natalizumab et inférieur à l'alemtuzumab. Toutefois, en raison des différences entre les patients des études notamment en termes de sévérité de la maladie, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

Concernant la tolérance, plus de patients du groupe daclizumab que du groupe IFN- β -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. Par ailleurs, l'imputabilité du daclizumab dans le décès de deux patients pendant les études cliniques n'a pas pu être exclue : l'un a eu un abcès du psoas et l'autre une hépatite auto-immune (ce dernier ayant reçu la dose non retenue dans l'AMM de 300 mg/4 semaines). Les risques importants identifiés dans le PGR sont : hausse des transaminases et

atteintes hépatiques sévères, réactions cutanées sévères, infections sévères, colite, dépression et lymphadénopathie sévère.

Au total, la supériorité du daclizumab versus l'un des traitements de 1^{ère} intention de la SEP-RR (IFN β -1a) sur le taux annualisé de poussées semble bien établie. En revanche ce gain d'efficacité a été obtenu au détriment d'un profil de tolérance moins favorable notamment en termes d'événements indésirables graves et d'événements indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une SEP-RR très actives, l'absence de comparaison directe au fingolimod et/ou au natalizumab, médicaments réservés aux formes très actives de SEP-RR, ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique du daclizumab chez ces patients. Enfin, aucune donnée ne documente l'efficacité du daclizumab chez les patients atteints de SEP-SP avec poussées, formes pourtant incluses dans l'AMM.

Compte tenu des données cliniques issues des études SELECT et DECIDE, il est attendu du daclizumab un impact sur la morbidité (taux annualisé de poussée) par rapport au placebo et à IFN β -1a. En revanche aucun impact du daclizumab versus placebo ou versus IFN β -1a sur l'évolution du handicap à long terme (score EDSS) ou sur la qualité de vie (MSIS-29 PHYS) n'a été démontré.

Par conséquent, ZINBRYTA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non couvert.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR, deux études cliniques vont être réalisées par le laboratoire :

- une étude non comparative évaluant la tolérance du daclizumab dans une population pédiatrique ;
- un registre prospectif visant à collecter des données sur l'utilisation du daclizumab pendant la grossesse.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire caractérisée, dans sa forme la plus fréquente (85% des patients), par une phase inflammatoire rémittente, définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du système nerveux central et une phase secondairement progressive "neurodégénérative", avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire, qui survient dans un délai médian de 15 à 19 ans après le premier événement neurologique.

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur :

- les interférons $\beta 1a$, $\beta 1b$ et $\beta 1a$ pégylé, l'acétate de glatiramère. Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire à des rythmes variés de 1 injection par jour à 1 injection toutes les 2 semaines ;
- et deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le dimethyl fumarate (TECFIDERA).

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, natalizumab) et par voie orale (fingolimod) sont réservés aux formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu des effets indésirables identifiés de ces produits.

Des réactions d'hypersensibilité surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la perfusion de natalizumab ; ces réactions peuvent être systémiques et graves. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment la survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (IRM annuelle) dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement.

La survenue de bradyarythmie (incluant les troubles de la conduction) lors d'une première administration de fingolimod impose une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières heures qui suivent son administration. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement afin de détecter la survenue d'infections, d'œdèmes maculaires et de troubles de la fonction hépatique.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives ou secondairement progressives (au moins deux poussées avec séquelles ou une augmentation du score EDSS de 2 points à l'EDSS et au moins une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à l'IRM). Le risque hématologique à court terme (neutropénie) et à long terme (leucémie) nécessite une surveillance régulière du patient. Le traitement nécessite également une mesure régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

L'alemtuzumab, un autre immunosuppresseur par voie parentérale dispose d'une indication dans la SEP-RR. Toutefois en raison des événements indésirables graves survenus au cours de son développement clinique avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, ce traitement est réservé en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne chez des patients avec une maladie sévère.

Place de ZINBRYTA dans la stratégie thérapeutique :

ZINBRYTA est une alternative thérapeutique utilisable en première ou deuxième intention dans toutes les formes de sclérose en plaques avec poussées.

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

010.1 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 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.

► ZINBRYTA est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention.

Compte tenu de :

- la gravité de la sclérose en plaques,
 - sa prévalence estimée à environ 90 000 patients en France,
 - du besoin médical non couvert pour des médicaments ralentissant le handicap à long terme,
 - de l'absence de réponse à ce besoin médical identifié (absence d'impact sur le handicap à long terme et sur la qualité de vie),
 - et l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- ZINBRYTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZINBRYTA est important dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données cliniques disponibles démontrant la supériorité du daclizumab versus interféron $\beta 1a$ sur le taux annualisé de poussées au détriment d'une tolérance moins favorable, notamment en termes d'événements indésirables graves,
- l'absence de donnée comparative directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR, alors que la comparaison était possible,
- et faute de données chez les patients atteints d'une forme secondairement progressive de SEP avec poussées,

La Commission considère que ZINBRYTA n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 6).

010.3 Population cible

La population cible de ZINBRYTA est celle des patients atteints d'une sclérose en plaques avec poussées :

- la prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 131 / 100 000 en 2014 pour le régime général. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 87 000¹⁰ ;
- d'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), sur l'ensemble des patients vu en consultation au moins une fois entre le 15/12/2012 et le 15/12/2015, environ 81% des patients étaient atteints d'une SEP avec poussées (syndrome cliniquement isolé, forme récurrente-rémittente ou secondairement progressive avec poussées) parmi lesquels environ 14% présentaient une forme très active de SEP.

Au total, la population cible de ZINBRYTA serait d'environ 70 470 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la sclérose en plaques avec poussées » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr