

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

natalizumab

TYSABRI 150 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2025

- Sclérose en plaques
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en ville et au maintien du remboursement à l'hôpital avec le nouveau code CIP, dans l'indication de l'AMM.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions de l'inscription : Inscription en ville d'un médicament déjà inscrit sur la liste des collectivités et maintien de l'inscription à l'hôpital avec le nouveau code CIP.
Précisions	TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, est déjà inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette demande d'inscription en ville fait suite à la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) par l'ANSM en date du 14 mai 2025. En effet, les nouvelles conditions de prescription autorisent désormais une prescription initiale hospitalière semestrielle (là où le médicament était précédemment réservé à l'usage hospitalier) et précisent que l'administration des 6 premières doses doit être réalisée en milieu hospitalier. Cette actualisation des conditions de prescription fait suite à un rectificatif d'AMM en date du 25 janvier 2024 permettant désormais la possibilité d'une administration par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile), sous conditions spécifiques (cf. <i>infra</i> rubrique « 2. Complément d'informations »). Les conditions de prescription maintiennent également une prescription et un renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. A cette occasion, le code CIP (initialement CIP : 34009 550 803 8 1) a été modifié pour permettre le remboursement en ville de cette spécialité (nouveau code CIP : 34009 303 185 5 3). Pour rappel, dans son avis de réévaluation du 14 mai 2025¹, la Commission a octroyé aux spécialités TYSABRI (natalizumab) 300 mg, solution à diluer pour perfusion et TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie un service médical rendu important dans l'indication AMM et a estimé que les données fournies n'étaient pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents respectifs du 3 octobre 2018² et du 8 septembre 2021³. A noter que seule la spécialité TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, en administration sous-cutanée est concernée par cette actualisation des CPD et cette demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (la spécialité TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion intraveineuse est réservée à l'usage hospitalier).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients 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'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation

¹ Avis de la Commission du 14 mai 2025. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3608834/fr/tysabri-natalizumab-sclerose-en-plaques [accédé le 01/07/2025]

² Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri-/natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso [accédé le 02/04/2025]

³ Avis de la Commission du 8 septembre 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287332/fr/tysabri-150-mg-natalizumab [accédé le 02/04/2025]

	significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	natalizumab (L04AG03) TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml (CIP : 34009 303 185 5 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Biogen France SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 27/06/2006 : spécialité TYSABRI 300 mg (natalizumab), solution à diluer Date des principaux rectificatifs : – 26/03/2021 : ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique : TYSABRI 150 mg (natalizumab), solution injectable en seringue préremplie en administration sous-cutanée (spécialité faisant l'objet du présent avis) – 25/01/2024 : modification des rubriques du RCP de TYSABRI 150 mg (natalizumab), solution injectable en seringue préremplie : « 4.2. Posologie et mode d'administration » et « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de la possibilité d'une administration en dehors du cadre hospitalier par un professionnel de santé (cf. <i>infra</i> rubrique « 2. Complément d'informations ») Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription initiale hospitalière semestrielle . – Médicament de prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. – L'administration des 6 premières doses doit être réalisée en milieu hospitalier.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2025

2. Complément d'informations

➔ Modifications apportées au RCP :

Les principales rubriques du RCP de **TYSABRI 150 mg (natalizumab), solution injectable en seringue préremplie** qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatif du 25/01/2024) :

- 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout de la possibilité d'une administration en injection sous-cutanée en dehors du cadre hospitalier **par un professionnel de santé uniquement** ; le RCP précise que « les injections de natalizumab par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) peuvent être envisagées pour les patients qui ont au préalable bien toléré au moins six doses de natalizumab, c'est-à-dire qui n'ont pas présenté de réactions d'hypersensibilité. **La décision pour qu'un patient reçoive les injections en dehors du cadre hospitalier devra être prise après évaluation et recommandation du neurologue. Les professionnels de santé devront être attentifs à l'apparition de**

signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP (voir rubrique 4.4 du RCP pour plus d'informations sur la LEMP et sur la conduite éducative). » ;

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précautions sur la conduite éducative en cas d'administration en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) avec **la nécessité pour les professionnels de santé** qui effectuent les injections sous-cutanées de natalizumab **de remplir pour chaque patient la liste de contrôle pour l'administration en dehors du cadre hospitalier**.

Pour plus de précision, se référer au RCP.

→ Données de tolérance issues du PGR et des PSUR

Le plan de gestion des risques de TYSABRI (natalizumab) v32.0 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission (avis CT du 14 mai 2025¹), les risques importants et les informations manquantes du PGR sont inchangés.

Risques importants identifiés	– Leuco Encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Infections herpétiques graves
Risques importants potentiels	– Malignités
Informations manquantes	– Risques de LEMP après le passage d'un traitement modificateur de la maladie ayant un effet immunosuppresseur – Immunogénicité potentielle de TYSABRI forme sous-cutanée (formation d'anticorps anti-natalizumab avec effet indésirable de type hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie)

Le laboratoire a fourni les données issues du dernier PSUR couvrant la période du 8 août 2021 au 7 août 2024. Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant cette période.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie est un traitement de référence de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR.

Le natalizumab 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, pour limiter le risque de LEMP, il est recommandé de prescrire le natalizumab aux patients ayant une sérologie anti-virus JC négative et une sérologie JCV positive à faible index ($\leq 0,9$). Conformément au RCP, un dosage des anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative est recommandé. Chez les patients présentant un index faible ($\leq 0,9$) et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement. 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.

Par ailleurs, dans un objectif de détection précoce du risque de LEMP, un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement, et cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents

(par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP (cf. RCP)

Pour rappel, TYSABRI (natalizumab) fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque⁴ au regard du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et d'autres infections opportunistes.

3.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de TYSABRI (natalizumab) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14 mai 2025¹).

3.3 Service Médical Rendu

L'inscription en ville n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la CT (avis CT du 14 mai 2025¹). La commission de la Transparence considère que le service médical rendu par TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.
- au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM avec le nouveau code CIP.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.4 Amélioration du Service Médical Rendu

L'inscription en ville n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la CT (avis CT du 14 mai 2025¹). La commission de la Transparence a ainsi estimé dans son avis de réévaluation du 14 mai 2025¹ que les données fournies n'étaient pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent de TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, du 8 septembre 2021³.

3.5 Population cible

La mise à disposition en ville de TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'est pas de nature à modifier la population cible précédemment estimée par la Commission lors de la réévaluation de TYSABRI (natalizumab) dans le cadre de son inscription aux collectivités (avis du 14 mai 2025¹).

⁴ Site ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/natalizumab> [accédé le 02/07/2025]

3.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

La Commission réitère sa demande de mise à disposition d'un dosage à 300 mg permettant une seule injection sous-cutanée dans un contexte où la fréquence d'administration du traitement est mensuelle et au long cours. Pour rappel, la dose validée pour une administration sous-cutanée est de 300 mg de natalizumab toutes les quatre semaines nécessitant par conséquent l'injection consécutive des deux seringues préremplies de TYSABRI (natalizumab) 150 mg (réalisées sur un site d'injection différent), dans un délai maximal de 30 minutes entre les deux injections.

Pour rappel, en 2021, lors de l'inscription de la spécialité TYSABRI (natalizumab) 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, le laboratoire avait expliqué la mise à disposition d'une seringue préremplie à 150 mg de natalizumab par le fait que seules les seringues de 1 mL étaient disponibles lors du développement clinique du produit et que le natalizumab précipite au-delà d'une concentration à 150 mg/mL. La mise à disposition d'une seringue préremplie à 300 mg de natalizumab permettant une administration unique par voie SC n'était pas envisagée par le laboratoire à l'époque et ne l'est toujours pas aujourd'hui.