



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

2 DECEMBRE 2020

ozanimod
ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule
ZEPOSIA 0,92 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la SEP-RR, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La sclérose en plaque récurrente-rémittente (SEP-RR) est caractérisée par une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab

(OCREVUS) peut être utilisé. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1^{ère} ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (récurrente rémittente (RR) ou secondairement progressive (SP)) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

A noter que bien qu'ozanimod et fingolimod n'aient pas fait l'objet d'une comparaison directe, ils ont un même profil pharmacologique.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisé conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisante compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. Par ailleurs, la Commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place du médicament

ZEPOSIA (ozanimod) est une option de traitement de 1^{ère} intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente.

Sa supériorité a été démontrée versus l'interféron, INF β -1a (AVONEX, 30 μ g par voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée. Toutefois, on ne dispose pas de données démontrant un effet sur la réduction de la progression du handicap.

Son profil de tolérance à court terme (recul médian de 50 mois et maximal de 71 mois) semble acceptable mais il existe des incertitudes sur sa tolérance à long terme compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.

On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces derniers.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr