

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ozanimod, ofatumumab et ponesimod

**Spécialités indiquées dans la
SEP-R active KESIMPTA
PONVORY et ZEPOSIA**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Sclérose en plaques
- Secteurs : Ville et Hôpital

Recommandations particulières**Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par les spécialités ZEPOSIA (ozanimod), KESIMPTA (ofatumumab) et PONVORY (ponesimod) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

1. Contexte

La Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de la Santé, en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale, ont saisi la CT en date du 16 décembre 2022 sur l'opportunité de subordonner à des conditions de prescription le remboursement des spécialités ZEPOSIA (ozanimod), KESIMPTA (ofatumumab) et PONVORY (ponesimod) (cf. annexe).

Objet de la saisine ministérielle (cf. annexe)

Cette saisine fait suite aux avis d'inscription de 4 spécialités indiquées dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie, avec par ordre chronologique d'évaluation :

- La spécialité OCREVUS (ocrelizumab), anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, évaluée le 30 mai 2018¹, indiquée dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R ; **la Commission** a octroyé un SMR important à cette spécialité et **a émis une recommandation spécifique relative aux conditions d'utilisation thérapeutique du médicament à savoir une recommandation d'instauration et de décision d'arrêt de traitement par OCREVUS prise après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques ;**
- Les trois spécialités ZEPOSIA (ozanimod- modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate), KESIMPTA (ofatumumab – anticorps monoclonal humanisé anti-CD20) et PONVORY (ponesimod –modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate), évaluées respectivement les 2 décembre 2020², 2 juin 2021³ et 21 juillet 2021⁴ ;

Les spécialités ZEPOSIA (ozanimod) et PONVORY (ponesimod) sont indiquées dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) tandis que la spécialité KESIMPTA (ofatumumab) est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R ; **la Commission** a octroyé un SMR important à l'ensemble de ces spécialités et **n'a émis aucune recommandation relative à leurs conditions d'utilisation thérapeutiques**

Dans ce contexte, « *les ministres compétents s'interrogent sur l'opportunité d'étendre ces recommandations concernant les conditions de prescription de la spécialité OCREVUS dans son indication traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie, aux trois spécialités ZEPOSIA, KESIMPTA et PONVORY.* »

¹ Avis de la Commission du 30 mai 2018. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente [accédé le 04/01/2023]

² Avis de la Commission du 2 décembre 2020. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226174/fr/zeposia-ozanimod [accédé le 04/01/2023]

³ Avis de la Commission du 2 juin 2021. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270638/fr/kesimpta-ofatumumab [accédé le 04/01/2023]

⁴ Avis de la Commission du 21 juillet 2021. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284793/fr/ponvory-ponesimod [accédé le 04/01/2023]

Définition des formes de la maladie

Il convient de rappeler que plusieurs formes de la maladie peuvent être définies selon l'activité inflammatoire et l'évolution du handicap⁵.

Les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent ainsi :

- les patients ayant présenté **un seul événement démyélinisant** avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM ;
- **les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR)** caractérisées par une activité inflammatoire avec des épisodes démyélinisants (poussées) entrecoupés de périodes de rémission ;
- **les SEP-secondairement progressives (SEP-SP) avec poussées**, formes évolutives des SEP-RR caractérisées par une progression continue d'un handicap irréversible sur laquelle se greffent des poussées

Les SEP-R sont dites actives quand la récurrence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révèlent une activité inflammatoire soutenue. **Les SEP-R définies comme très actives** sont définies par les RCP des différentes spécialités concernées et incluent 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 de la SEP ; ou
- patients présentant une SEP-R 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.

Rappel de la réévaluation des spécialités indiquées dans les formes très actives ou hautement actives de SEP-R (2018)

Pour rappel, en 2018, la Commission s'est auto-saisie afin de réévaluer les médicaments indiqués **dans les formes très actives ou hautement actives** de SEP-R considérant le recul plus important sur ces médicaments, la disponibilité de certaines études post-inscription demandées par la Commission lors des évaluations initiales, et anticipant l'arrivée de nouveaux médicaments dans la SEP-R active ou très active. Cette réévaluation a concerné les 4 spécialités LEMTRADA (alemtuzumab – avis CT du 3 octobre 2018⁶), GILENYA (fingolimod – avis CT du 3 octobre 2018⁷), ELSEP (mitoxantrone – avis CT du 3 octobre 2018⁸) et TYSABRI (natalizumab -avis CT du 3 octobre 2018⁹). Les demandes d'inscription des spécialités OCREVUS (ocrelizumab – avis CT du 30 mai 2018¹) et MAVENCLAD (cladribine – avis CT du 19 septembre 2018¹⁰) ont également été évaluées en parallèle.

Au cours de cette réévaluation, **la recommandation d'utilisation thérapeutique faite pour l'inscription de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) a été également faite pour l'ensemble des 4 spécialités réévaluées par la Commission indiquées dans les formes très actives ou hautement actives de SEP-R.**

⁵ HAS. Fiche BUM. Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente. Mai 2019 (mis à jour septembre 2019)

⁶ Avis HAS du 3 octobre 2018. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877320/fr/lemtrada-alemtuzumab

⁷ Avis HAS du 3 octobre 2018. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877323/fr/gilenya-fingolimod

⁸ Avis HAS du 3 octobre 2018. Site HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16922_ELSEP_PICr%C3%A9%C3%A9val_avis3_CT16922.pdf

⁹ Avis HAS du 3 octobre 2018. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri-/natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso

¹⁰ Avis HAS du 19 septembre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877329/fr/mavenclad-cladribine

Contenu du présent avis et rappel de l'évaluation des inscriptions respectives des spécialités ZEPOSIA (ozanimod), KESIMPTA (ofatumumab) et PONVORY (ponesimod)

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la **Commission recommande de subordonner le remboursement des trois spécialités ZEPOSIA (ozanimod), KESIMPTA (ofatumumab) et PONVORY (ponesimod) aux mêmes conditions de prescription.**

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical, la place dans la stratégie thérapeutique et les éléments pris en compte pour les inscriptions respectives de ZEPOSIA (ozanimod) (avis CT du 2 décembre 2020²), KESIMPTA (ofatumumab) (avis CT du 2 juin 2021³) et PONVORY (ponesimod) (avis CT du 21 juillet 2021⁴) restent inchangés.

Pour rappel, la Commission avait octroyé pour ces trois spécialités :

- **ZEPOSIA (ozanimod – avis CT du 2 décembre 2020²)** : un service médical rendu (SMR) important et avait considéré qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR ;
- **KESIMPTA (ofatumumab – avis CT du 2 juin 2021³)** : un SMR important et :
 - une ASMR III (modérée) versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
 - et avait considéré qu'il n'apportait pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, au même titre que OCREVUS (ocrelizumab) ;
- **PONVORY (ponesimod – avis CT du 21 juillet 2021⁴)** : un SMR important et avait considéré qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP-RR

2. Indications

ZEPOSIA (ozanimod) et PONVORY (ponesimod) : « Traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »

KESIMPTA (ofatumumab) : « Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1 du RCP). »

3. Recommandation de la Commission

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par les spécialités ZEPOSIA (ozanimod), KESIMPTA (ofatumumab) et PONVORY (ponesimod) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

4. Informations administratives et réglementaires

KESIMPTA (ofatumumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 janvier 2023. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KESIMPTA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,4 mL (CIP : 34009 302 268 5 8) KESIMPTA 20 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre de 0,4 mL (CIP : 34009 302 269 7 1)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 26 mars 2021 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA52

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

PONVORY (ponesimod)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 janvier 2023. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	PONVORY, 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) OPA : polyamide orienté aluminium polyéthylène polyté-réphthalate (PET) - Pack d'initiation 14 comprimés (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg) (CIP : 34009 302 322 3 1) PONVORY 20 mg, comprimés pelliculés – plaquette(s) thermoformée(s) OPA : polyamide orienté aluminium polyéthylène polyté-réphthalate (PET) de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 322 2 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 19 mai 2021 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

délivrance / statut particulier	Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Code ATC	L04AA50

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ZEPOSIA (ozanimod)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 janvier 2023. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 7 gélule(s) (4 gélule(s) de 0,23 mg et 3 gélule(s) de 0,46 mg) (CIP 13 : 34009 302 091 6 5) ZEPOSIA 0,92 mg, gélule – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 302 082 9 8)
Demandeur	Bristol Myers Squibb
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 20 mai 2020 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en neurologie, hépato-gastroentérologie et hépatologie ou médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Code ATC	L04AA38

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

5. Annexe. Saisine ministérielle du 16 décembre 2022



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction
de la sécurité sociale**

Paris, le 16 décembre 2022

Direction de la sécurité sociale
SD1/Bureau 1C
Affaire suivie par : Etienne Nédellec

Direction générale de la santé
Sous-direction politique des pratiques et des produits de santé
Bureau médicament santé – PP2

Monsieur le Président,

Les avis de votre commission en date du 02 décembre 2020, 02 juin 2021 et 21 juillet 2021 portant respectivement sur les spécialités ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule (boîte de 7 gélules) et 0,92mg (boîte de 28 gélules), KESIMPTA 20 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis (boîte de 1), PONVORY– pack d’initiation de traitement (boîte de 14 comprimés) et PONVORY 20 mg (boîte de 28 comprimés) ont conclu pour les spécialités ZEPOSIA et PONVORY à un service médical rendu important 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 et pour la spécialité KESIMPTA à un service médical rendu important dans le traitement des patients adultes atteints d’une forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définie par des paramètres cliniques ou d’imagerie. Ces avis, par ailleurs, ne comportait aucune recommandation particulière quant aux conditions de prescription de ces spécialités.

Toutefois, dans un précédent avis en date du 30 mai 2018 concernant la spécialité OCREVUS 300mg, solution à diluer pour perfusion (boîte de 1 flacon), votre commission avait conclu à un service médical rendu important dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d’imagerie et recommandé, compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, la consultation d’un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques pour l’instauration et les décisions d’arrêt de traitement.

En conséquence, les ministres compétents s’interrogent sur l’opportunité d’étendre ces recommandations concernant les conditions de prescription de la spécialité OCREVUS dans son indication traitement des patients adultes atteints d’une forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définie par des paramètres cliniques ou d’imagerie, aux spécialités ZEPOSIA, KESIMPTA et PONVORY.

Conformément à l’article R. 163-19 (6°) du code de la sécurité sociale, nous vous remercions donc de bien vouloir nous faire parvenir l’avis de votre commission, si possible dans un délai de 50 jours suivant

la présente saisine, sur le projet de subordonner, en application de l'article L. 162-17 du même code et de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, auxdites conditions de prescription le remboursement des spécialités ZEPOSIA, KESIMPTA et PONVORY.

Dans cette attente, nous vous prions prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de notre considération distinguée.

Clélia DELPECH

sous-directrice du financement
du système de soins

La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins

Hélène MONASSE

Monsieur le Professeur Pierre Cochat
Président de la commission de la transparence
Haute Autorité de santé
2, avenue du Stade de France,
93210 Saint-Denis La Plaine

ANNEXE : liste des présentations faisant l'objet de la présente saisine

Codes CIP	Spécialités	Présentations
34009 302 268 8 9	KESIMPTA	KESIMPTA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie B\1
34009 302 269 7 1	KESIMPTA	KESIMPTA 20 mg, solution injectable en stylo prérempli B\1
34009 302 322 2 4	PONVORY	PONVORY 20 mg, comprimés pelliculés B\28
34009 302 322 3 1	PONVORY	PONVORY, comprimés pelliculés – pack d'initiation de traitement B\14
34009 302 091 6 5	ZEPOSIA	ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule B\7
34009 302 082 9 8	ZEPOSIA	ZEPOSIA 0,92 mg, gélule B\28

Spécialités indiquées dans la SEP-R active KESIMPTA PONVORY et ZEPOSIA, 18 janvier 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr