



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

ofatumumab

KESIMPTA 20mg, solution injectable en seringue préremplie
KESIMPTA 20mg, solution injectable en stylo préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

KESIMPTA (ofatumumab) apporte, au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab) :

- Un progrès par rapport au tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
- Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dès le diagnostic d'une SEP-RR ((rémittente-récurrente) 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), ozanimod (ZEPOSIA).

En cas de SEP-R active, quelle que soit la forme évolutive (RR, SP, PP), l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé en 1^{ère} intention.

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. Le score modifié de Rio est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1^{ère} intention. 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, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- 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 (RR ou 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,
- L'ozanimod (ZEPOSIA) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles.
- 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.

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 préconisée 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 suffisantes 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 de KESIMPTA (ofatumumab) dans la stratégie thérapeutique :

KESIMPTA (ofatumumab) est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées), au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).

Sa supériorité a été établie versus tériflunomide chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de 1^{ère} intention de la SEP-R dont les anti CD20 (rituximab en hors AMM et ocrelizumab), ce qui ne permet pas de le hiérarchiser à ce niveau de la stratégie par rapport aux autres spécialités. A noter que l'ocrelizumab ne pouvait être utilisé comme comparateur dans les études fournies, du fait de son développement concomitant à l'ofatumumab.

Une étude comparative versus rituximab ou ocrelizumab pourrait clarifier la place de l'ofatumumab dans la stratégie thérapeutique.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-R doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	KESIMPTA (ofatumumab) est indiqué 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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de KESIMPTA (ofatumumab) par rapport au tériflunomide, comparateur cliniquement pertinent : <ul style="list-style-type: none"> • en termes de réduction du taux annualisé de poussée (critère de jugement principal cliniquement pertinent), avec une réduction cliniquement pertinente de 50,5 % (IC95 % = [0,374 ; 0,654], p < 0,001) dans l'étude ASCLEPIOS I et de 58,5 % (IC95 % = [0,308 ; 0,559], p < 0,001) dans l'étude ASCLEPIOS II • en termes de réduction d'aggravation du handicap confirmée à 3 mois (HR=0,66, IC95% = [0,50 ; 0,86], p=0,002) et à 6 mois (HR=0,68 ; IC95% = [0,50 ; 0,92], p=0,012) (critères secondaires hiérarchisés, cliniquement pertinents, analysés de façon groupée dans les deux études) - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20, rituximab et ocrelizumab, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une différence sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 6 mois versus tériflunomide (3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'analyse groupée), - l'absence de données robustes versus tériflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients, - l'absence de données sur la tolérance à long terme, <p>La Commission de la Transparence considère que KESIMPTA (ofatumumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) 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, - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, <p>Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).</p>
ISP	KESIMPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KESIMPTA (ofatumumab) est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées), au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).</p> <p>Sa supériorité a été établie versus tériflunomide chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.</p> <p>On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de 1^{ère} intention de la SEP-R dont les anti CD20 (rituximab hors AMM et ocrelizumab), ce qui ne permet pas de le hiérarchiser à ce niveau de la stratégie par rapport aux autres spécialités. A noter que l'ocrelizumab ne pouvait être utilisé comme comparateur dans les études fournies, du fait de son développement concomitant à l'ofatumumab.</p> <p>Une étude comparative versus rituximab ou ocrelizumab pourrait clarifier la place de l'ofatumumab dans la stratégie thérapeutique.</p>

	Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-R doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.
Population cible	Au total, la population cible de KESIMPTA (ofatumumab) est estimée au maximum à 41 000 patients.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de KESIMPTA (ofatumumab) chez des patients atteint de SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles soit mise en place afin de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par KESIMPTA (ofatumumab) pour une SEP-R ; - les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ; - l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap ; - la tolérance à long terme. <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.</p> <p>La Commission réévaluera KESIMPTA (ofatumumab) sur la base des données demandées qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de KESIMPTA (ofatumumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. KESIMPTA (ofatumumab) a obtenu l'AMM le 26 mars 2021.

Selon les recommandations de l'EMA pour le développement des médicaments dans la SEP de 2015¹, les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent :

- les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec une mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM ;
- les patients atteints de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) ;
- et les patients atteints d'une SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées.

L'AMM de KESIMPTA (ofatumumab) étant restreinte aux formes actives de SEP-R, elle n'inclut pas les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant.

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal dont les séquences codantes sont entièrement humaines ciblant les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20) induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface.

KESIMPTA (ofatumumab) est le 2^{ème} anticorps monoclonal anti-CD20 (comme OCREVUS, ocrelizumab), et a été développé de façon concomitante à OCREVUS (ocrelizumab). Dans son avis du 30 mai 2018, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) à la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) 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.»

L'administration d'ofatumumab est réalisée par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines durant la phase d'entretien.

02 INDICATION

« 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). »

03 POSOLOGIE

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la gestion des maladies en neurologie.

La dose recommandée d'ofatumumab est de 20 mg par injection sous-cutanée avec :

- une dose initiale aux semaines 0, 1 et 2, suivie d'une
- dose mensuelle à partir de la semaine 4.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une injection, elle doit être administrée dès que possible sans attendre la prochaine dose prévue. Les doses suivantes doivent être administrées aux intervalles recommandés.

Ce médicament est destiné à être injecté par le patient lui-même en injection sous-cutanée.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central qui est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 96 000 cas en France² et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)^{3,4}. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant eu un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP. On distingue les formes actives des formes très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁵. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique⁶. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

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^{7,8}. 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), ozanimab (ZEPOSIA). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé en 1^{ère} intention. 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 recommandé^{7,8}. Le score modifié de Rio⁹ est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1^{ère} intention. 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, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,

² CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2017.

³ Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69: 292–302.

⁴ Thompson, A.J., Banwell BL et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018 : 17;162-73.

⁵ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

⁶ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 1502-17.

⁷ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

⁸ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 215-37.

⁹ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605-12

- 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^{10,11},
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (RR ou 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,
- L'ozanimod (ZEPOSIA) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles.
- 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.

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 suffisantes 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.

Au total, dans les SEP récurrentes actives, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles. En raison du profil de tolérance de ces alternatives dont l'utilisation au long cours est parfois limitée et de la récurrence des crises malgré le traitement, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements mieux tolérés et ayant démontré une réduction de l'inflammation et du handicap.

¹⁰ Depuis la dernière évaluation de LEMTRADA par la Commission en 2018, son AMM a été restreinte au 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.

Ce nouveau libellé d'AMM n'a pas encore été évalué par la Commission.

¹¹ Une demande de radiation a été déposé, avec prise d'effet le 31 juillet 2021

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de KESIMPTA (ofatumumab) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement des formes actives de SEP-R.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Interférons					
AVONEX (interféron-β1a) <i>Biogen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - SEP-RR ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant¹², 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 RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
BETAFERON (interféron-β1b) <i>Bayer Santé</i>	<ul style="list-style-type: none"> - SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant¹², 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 RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
EXTAVIA (interféron-β1b) <i>Novartis Pharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> - SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant¹², 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 RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui

¹² Les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant eu un seul événement démyélinisant.

REBIF (interféron-β1a) <i>Merck Serono</i>	SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; - des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ¹² 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 (REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées.	Dernier RI : 11 janvier 2017	Important	Sans objet	Oui
PLEGRIDY (interféron-β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription: 15 avril 2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Autres principes actifs					
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	SEP-RR	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
ZEPOSIA (ozanimod) <i>Celgene SAS</i>	ZEPOSIA est indiqué dans le 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.	Inscription : 2 décembre 2020	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.	Non
OCREVUS (ocrelizumab) <i>Roche</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 30 mai 2018	Important	ASMR III versus interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	Oui
AUBAGIO (tériflunomide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Dernier RI : 2 octobre 2019	Important	Important	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription : 7 mai 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
GILENYA (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i>	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	Réévaluation : 3 octobre 2018	Important	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte : - les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron β-1a dans les SEP-RR très actives	Oui

	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 			<p>(analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque. 	
<p>TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i></p>	<p>Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond. <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Réévaluation : 3 octobre 2018</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes. 	<p>Oui</p>
<p>MAVENCLAD (cladribine) <i>Merck Serono</i></p>	<p>« MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). »</p>	<p>Réévaluation : 27 mai 2020</p>	<p>Faible</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement <i>versus</i> placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison 	<p>Non</p>

				<p><i>versus</i> traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),</p> <ul style="list-style-type: none"> - la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement, - les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM, - et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM, <p>la Commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.</p>	
--	--	--	--	---	--

A noter que la spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) indiquée dans le traitement de fond en monothérapie des adultes présentant des formes très actives de SEP-RR est en arrêt de commercialisation depuis le 16 février 2020. La radiation de LEMTRADA (alemtuzumab) de la liste des spécialités agréées aux collectivités entrera prochainement en vigueur.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge repose également sur :

- les soins de supports et les traitements de la douleur en particulier ;
- la rééducation ;
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère) ;
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens ;
- et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

Ces comparateurs non médicamenteux étant utilisés en association avec les traitements médicamenteux, ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KESIMPTA (ofatumumab) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité KESIMPTA (ofatumumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que celui de l'AMM Européen dans le « Traitement de la SEP-R, incluant le syndrome clinique isolé, la SEP-RR et la forme active de la SEP-SP chez les patients adultes ».

► Prise en charge

Au moment de l'instruction de ce dossier, l'AMM a été obtenue en Europe mais il n'y a pas encore d'information de prise en charge.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KESIMPTA (ofatumumab) repose sur 2 études cliniques¹³ et une méta-analyse.

Les 2 études cliniques de méthodologie similaire étaient des études de phase 3, multicentriques, en double aveugle, randomisées versus tériflunomide et avaient pour objectif principal d'évaluer la réduction du taux annualisé de poussées sur une année chez des patients ayant une SEP-R. L'étude ASCLEPIOS I (NCT027922218) a été réalisée chez 972 patients sur une durée médiane de 17 mois et ASCLEPIOS II (NCT02792231) chez 955 patients sur une durée médiane de 18 mois. Les patients issus de ces 2 études de phase III pouvaient ensuite être inclus dans une étude d'extension, en ouvert, ALITHIOS (NCT03650114) dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de l'ofatumumab pour une durée de 5 ans.

Une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte a inclus des études ayant pour objectif d'évaluer les différents médicaments indiqués dans la SEP-R sur des critères d'efficacité notamment taux de poussées annuelles, progression du handicap).

¹³ Hauser, SL, Bar-Or A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 202 ; 383 ; 546–57.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 12/33
Avis version définitive

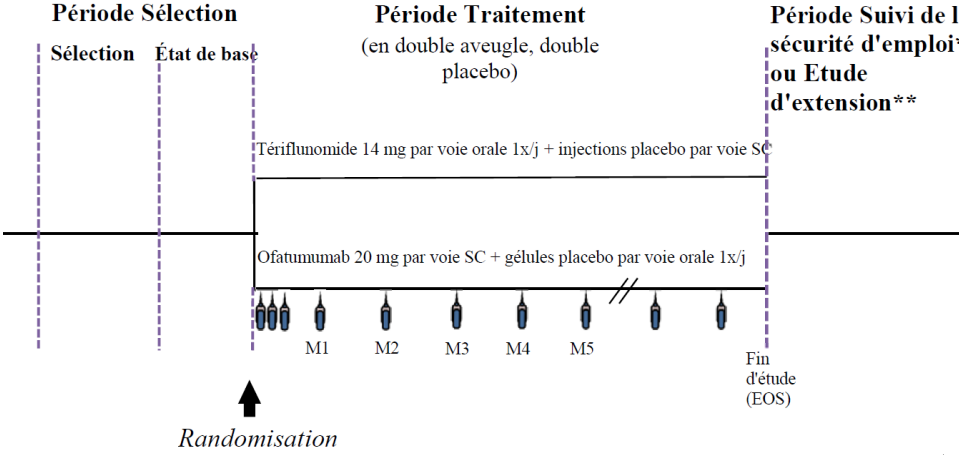
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude ASCLEPIOS I et II versus tériflunomide

Etant donné la méthodologie comparable des 2 études ASCLEPIOS I et II, celles-ci sont présentées conjointement dans le tableau ci-après.

Référence	ASCLEPIOS I	ASCLEPIOS II
Clinicaltrials.gov	NCT027922218	NCT02792231
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'ofatumumab par rapport au tériflunomide, en termes de réduction du taux annualisé de poussées (TAP) chez les patients atteints de SEP-R.	
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles stratifiée par région géographique et par sous-type de SEP (SEP-RR, SEP-SP).	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 20/09/2016 - 23/01/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05/07/2019 Etude conduite dans 170 centres dans 28 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 13 patients) Durée maximale prévue de l'étude : 30 mois Durée médiane de suivi : 17 mois	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 26/06/2016 - 12/12/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/07/2019 Etude conduite dans 180 centres dans 30 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 19 patients) Durée maximale prévue de l'étude : 30 mois Durée médiane de suivi : 18 mois
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 55 ans ; - Diagnostic de SEP selon les critères de McDonald³ 2010 ; - SEP-R : évolution récurrente-rémittente (SEP-RR) ou évolution secondairement progressive (SEP-SP) avec activité de la maladie, telle que définie par Lublin en 2014 ; - Score EDSS¹⁴ « <i>Expanded Disability Status Scale</i> » compris entre 0 et 5,5 inclus ; - Maladie active selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o ≥ 1 poussée documentée au cours des 12 mois précédant la phase d'éligibilité OU o ≥ 1 poussée documentée au cours des 24 mois précédant la phase d'éligibilité OU o une IRM positive rehaussée par le Gd (gadolinium) pendant les 1^{er} mois précédant la randomisation. Remarque : l'examen IRM de sélection pouvait être utilisé si aucune IRM positive rehaussée par le Gd n'existait pour l'année précédente ; - Stabilité neurologique dans le mois précédant la randomisation. 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de SEP progressive primaire (SEP-PP) ou de SEP secondairement progressive (SEP-SP) sans activité de la maladie ; - Patients répondant aux critères de neuromyéélite optique ; - Durée de la maladie > 10 ans chez les patients présentant un score EDSS de 2 ou moins ; - Immunopathie chronique active (ou stable mais traitée par immunothérapie) autre que la SEP (par ex., polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, syndrome de Sjögren, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, etc.) ou syndrome d'immunodéficience (déficit immunitaire héréditaire, déficit immunitaire induit par médicament) ; 	

¹⁴ Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

	<ul style="list-style-type: none"> - Infections chroniques actives (bactériennes, virales, fongiques systémiques) ou à risque de réactivation (syphilis, tuberculose, hépatite...) ; - Patients présentant des signes neurologiques compatibles avec une LEMP (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive) ou une LEMP confirmée ; - Vaccination par un vaccin vivant ou atténué (y compris contre le virus de la varicelle-zona ou de la rougeole) dans les 2 mois précédant la randomisation.
<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>L'étude se terminait lorsque les 3 critères ci-après étaient réunis :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pour chacune des études analysées individuellement : Suffisamment de données collectées pour avoir une puissance de 90% pour le critère de jugement principal sur le Taux Annualisé de Poussées. 2. Pour l'analyse combinée des 2 études : Suffisamment d'événements d'aggravation du handicap à 3 mois mesurée sur l'échelle EDSS, pour avoir une puissance de 90% pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé (CDW-3). 3. Pour l'analyse combinée des 2 études : suffisamment d'événements d'aggravation du handicap à 6 mois mesurée sur l'échelle EDSS, pour avoir une puissance de 80% pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé (CDW-6). <p>En cas de non-atteinte de ces 3 critères, l'étude était arrêtée après 30 mois de suivi. Les patients qui avaient terminé la période de traitement avec ofatumumab pouvaient être éligibles à l'étude d'extension en ouvert (jusqu'à 5 ans).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir tout au long de l'étude :</p> <p><u>Groupe ofatumumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Injection par voie sous-cutané d'ofatumumab 20 mg au jour 1, 7, 14 puis toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4 (conforme à l'AMM). - 1 gélule de placebo par voie orale une fois par jour. <p><u>Groupe tériflunomide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 gélule de tériflunomide de 14 mg, une fois par jour par voie orale (conforme à l'AMM). - Injection de placebo au jour 1, 7, 14 puis toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4. <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Les patients pouvaient recevoir de la dalfampridine (AMPYRA) à une dose stable tout au long de l'étude. Cette spécialité est indiquée aux Etats-Unis dans la sclérose en plaque pour améliorer les capacités de marche. En France cette spécialité n'a pas d'AMM et n'est pas commercialisé.</p> <p>Une pré-médication par acétaminophène ou anti-histaminique était recommandé avant l'injection sous-cutanée.</p> <p>Plusieurs traitements étaient interdits en raison soit du risque augmenté d'immunosuppression soit de l'impact sur l'efficacité du traitement à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement immunosuppresseurs, chimiothérapie ou procédures immunosuppressives tels que (liste non exhaustive) : méthotrexate, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, mitoxantrone, irradiation lymphoïde pour greffes de cellules souches.

	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonaux ciblant le système immunitaire, dont anticorps anti-CD20 tels que (liste non exhaustive) : natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab and obinutuzumab. - Traitement immunomodulateur ou disease modifying tels que : fingolimod, interferon beta, acetate de glatiramere, dimethyl fumarate. - Corticostéroïdes systémiques. - Leflunomide. - Vaccination par vaccins vivants ou vaccins atténués.
Critère de jugement principal	Taux annualisé de poussées (TAP) évalué séparément dans chacune des études (ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II) au plus tard au bout de 30 mois (cf schéma d'étude), en utilisant un modèle de régression binomiale négative dans la population ITT.
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient soit groupés pour les 2 études soit individualisés par étude pour l'analyse des résultats (cf Méthode d'analyse des résultats) :</p> <p><u>Critères de jugement avec analyses groupées pour les 2 études (ASCLEPIOS I et II) et hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai jusqu'à l'aggravation du handicap, telle que mesurée par l'aggravation confirmée à 3 mois (CDW-3) sur l'échelle EDSS ; 2. Délai jusqu'à l'aggravation du handicap, telle que mesurée par l'aggravation confirmée à 6 mois (CDW-6) sur l'échelle EDSS ; 3. Délai jusqu'à l'amélioration du handicap, telle que mesurée par l'amélioration confirmée à 6 mois (CDI-6). <p><u>Critères de jugement avec analyses individualisées pour chacune des études et hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium à l'IRM à 24 mois ; 2. Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies à l'IRM par an (taux annualisé de lésions T2) à 24 mois ; 3. Concentration sérique des chaînes légères des neurofilaments à 24 mois ; 4. Taux de perte de volume cérébral sur la base des évaluations de la variation en pourcentage du volume cérébral par rapport à l'état de base (évaluation au 12^{ème} et 24^{ème} mois). <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <p>Au total, 17 critères de jugements secondaires ont été explorés. On retrouve notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à la première poussée ; - Délai jusqu'au déclin cognitif confirmé à 6 mois (CCD-6), défini par une aggravation de 4 points au SDMT¹⁵ (Symbol Digit Modalities Test) ; - Proportion de patients ne présentant aucun signe d'activité de la maladie (NEDA^{16,17} (<i>No Evidence of Disease Activity</i>)) à 1 an et à 2 ans ; - Incidence physique et psychologique de la SEP, telle que mesurée par l'échelle d'évaluation de l'impact de la SEP (MSIS-29, <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>)¹⁸. - Qualité de vie mesurée avec les questionnaires validés EQ-5D et WPAI:MS^{19,20}.

¹⁵ Le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) est un test rapide effectué par le patient évaluant le dysfonctionnement cérébral. Il s'agit de convertir des symboles en valeurs chiffrées allant de 1 à 9. En 90 secondes le patient doit attribuer le plus de réponse possible. Le score est compris entre 0 et 120 (plus le score est élevé, meilleure est la capacité de substitution des symboles en chiffres).

¹⁶ Le NEDA est un critère composite intégrant quatre paramètres : l'absence de poussées, l'absence de progression du handicap, l'absence de nouvelles lésions T2 et/ou augmentation du rehaussement au gadolinium et l'absence d'atrophie cérébrale.

¹⁷ Giovannoni G, Turner B et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2006; 4 :329-33.

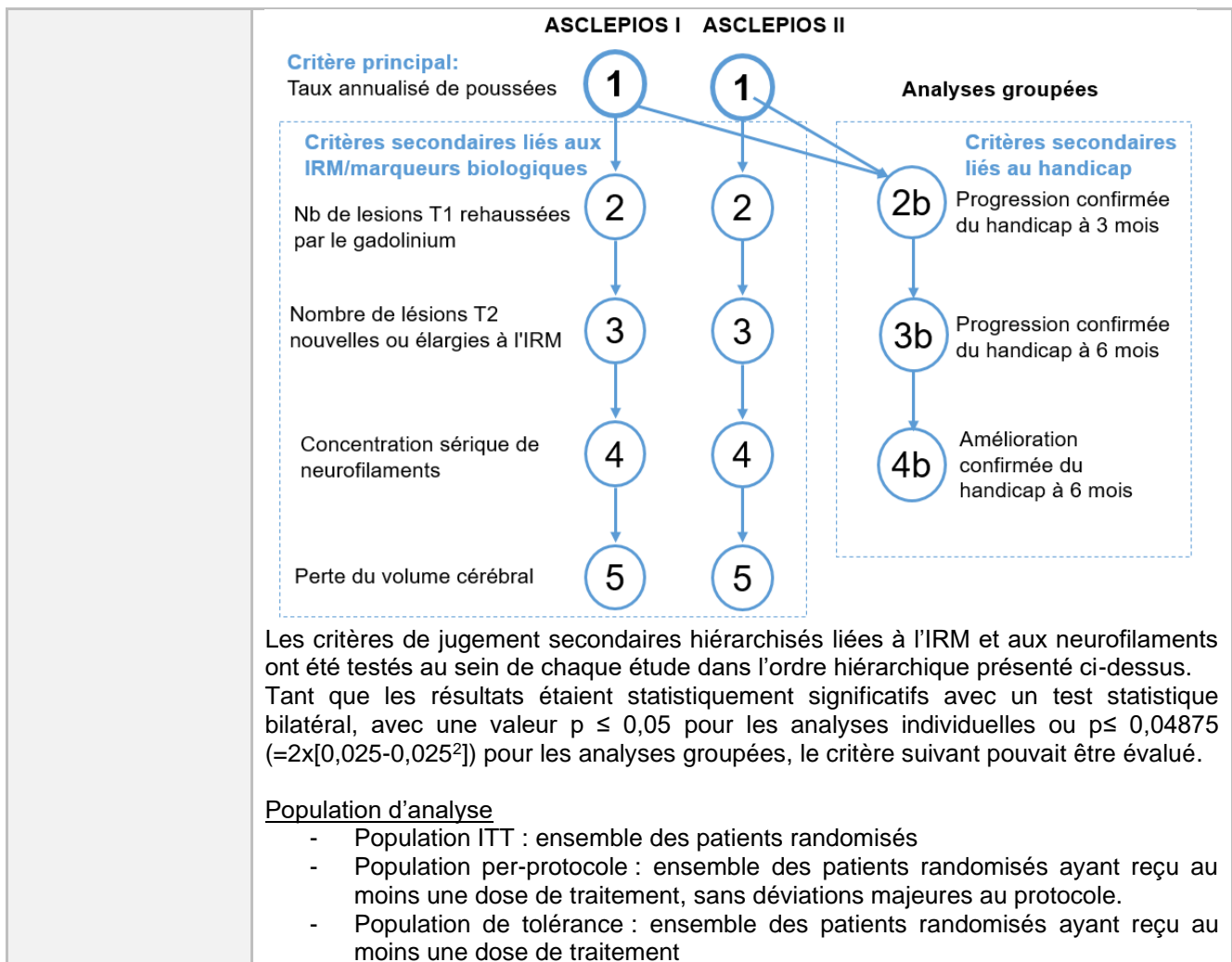
¹⁸ Le MSIS-29 est un score validé, composé de 29 questions auto-administré sur la qualité de vie et les capacités physiques du patient.

¹⁹ Outil de mesure complété par le patient comprenant 6 questions liées à la productivité, le présentisme, l'absentéisme et la gêne dans l'activité quotidienne. Les paramètres évalués sont exprimés sous forme de pourcentage, qualifiant l'évolution du patient d'une semaine de référence à une autre évaluation ultérieure. Un score élevé indique une plus grande détérioration de la productivité au travail et de l'activité.

²⁰ Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:353-65.

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence sur le taux annualisé de poussée (critère de jugement principal) d'au moins 40 % entre les deux groupes de traitement²¹, la valeur attendue dans le groupe tériflunomide étant de 0,28 et celle dans le groupe ofatumumab de 0,168, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 0,05 le nombre de patients nécessaires dans chacune des études a été évalué à 644 (322 par groupe). Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude (20 %), ce nombre a été évalué à 805 patients.</p> <p>Pour garantir la démonstration de la différence sur le critère de jugement secondaire (CDW-3) avec une puissance de 95 % et un risque alpha unilatéral de 0,000625 (=0,025²) dans l'analyse groupée des 2 études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II le nombre de patients a ensuite été estimé à 900 patients par étude, soit 1800 patients au total pour ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal dans la population ITT</u> Le taux annualisé de poussées (TAP) a été évalué séparément dans chacune des études (ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II), en utilisant un modèle de régression binomiale négative avec la fonction log-link, le traitement et la région comme facteurs ; et comme covariables : le nombre de poussées l'année précédant l'inclusion, l'EDSS à l'inclusion, le nombre de lésions T1 rehaussées par le Gadolinium à l'inclusion et l'âge du patient à l'inclusion.</p> <p>La variable de réponse était le nombre de poussées confirmées observées chez chaque patient. Le temps passé par le patient dans l'étude (logarithme naturel du temps en années) a été utilisé comme variable de compensation pour ajuster les différentes durées de temps passé par le patient dans l'étude.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été faites avec les poussées de SEP signalées (confirmées ou non).</p> <p>Des analyses en sous-groupe ont été réalisées dans les populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une SEP-R très active définie par les patients prétraités par un traitement de fond et présentant au moins 1 poussée dans l'année précédant la randomisation et au moins 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium à l'IRM à l'inclusion ; - Patients ayant une SEP-R prétraités (patients atteints de SEP-RR ayant déjà été traités par un traitement de fond indiqué dans la SEP-R) ; - Patients ayant une SEP-SP. <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> Les analyses ont été menées sur deux études de méthodologie identique, avec plusieurs critères de jugement. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha, une analyse séquentielle hiérarchisée a été réalisée au niveau des analyses individuelles et des analyses groupées, comme présenté dans la figure ci-dessous :</p>

²¹ Hauser SL, Comi GC et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies. ECTRIMS Online Library. Hauser S. Oct 9, 2015; 116634



Résultats :

Les données démographiques sont présentées conjointement pour l'ensemble des 2 études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II. Les résultats d'efficacité sont présentés comme prévu au protocole, soit individuellement par étude, soit par analyse groupée des 2 études.

Effectifs

Dans les études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II, 1 882 patients ont été randomisés avec un ratio 1 : 1 pour recevoir soit l'ofatumumab soit le tériflunomide : 927 patients ont été randomisés dans l'étude ASCLEPIOS I (Cf Figure 1) et 955 dans l'étude ASCLEPIOS II (cf Figure 2). Le nombre total de patients ayant reçu l'ofatumumab a été de 946 et 936 patients ont reçu le tériflunomide.

La proportion de patients ayant terminé l'étude ASCLEPIOS I était de 89,5% (416/465) dans le groupe ofatumumab et de 81,4% (376/462) dans le groupe teriflunomide, et dans l'étude ASCLEPIOS II cette proportion était de 82,5% (397/481) dans le groupe ofatumumab et 82,1% (389/474) dans le groupe teriflunomide.

Le traitement a été arrêté prématurément chez 14% (129/927) des patients dans l'étude ASCLEPIOS I (48/465 patients soit 10,3% du groupe ofatumumab et 81/462 patients soit 17,5% du groupe tériflunomide) et chez 17,5 % (167/955) des patients dans l'étude ASCLEPIOS II (83/ 481 patients soit 17,3% du groupe ofatumumab et 84/474 patients soit 17,7% du groupe tériflunomide)

Les raisons principales d'arrêt prématuré du traitement étaient la décision du patient ou de l'aidant (9,1% (42/462) patients et 3,4% (16/465) dans les groupes tériflunomide et ofatumumab pour l'étude ASCLEPIOS I ; 8,6% (41/474) et 6,7% (32/481) dans les groupes tériflunomide et ofatumumab pour l'étude ASCLEPIOS II) et les événements indésirables (3,0% (14/462) patients dans les deux groupes pour l'étude ASCLEPIOS I ; 2,7% (13/474) et 3,3% (16/481) dans les groupes tériflunomide et ofatumumab pour l'étude ASCLEPIOS II)

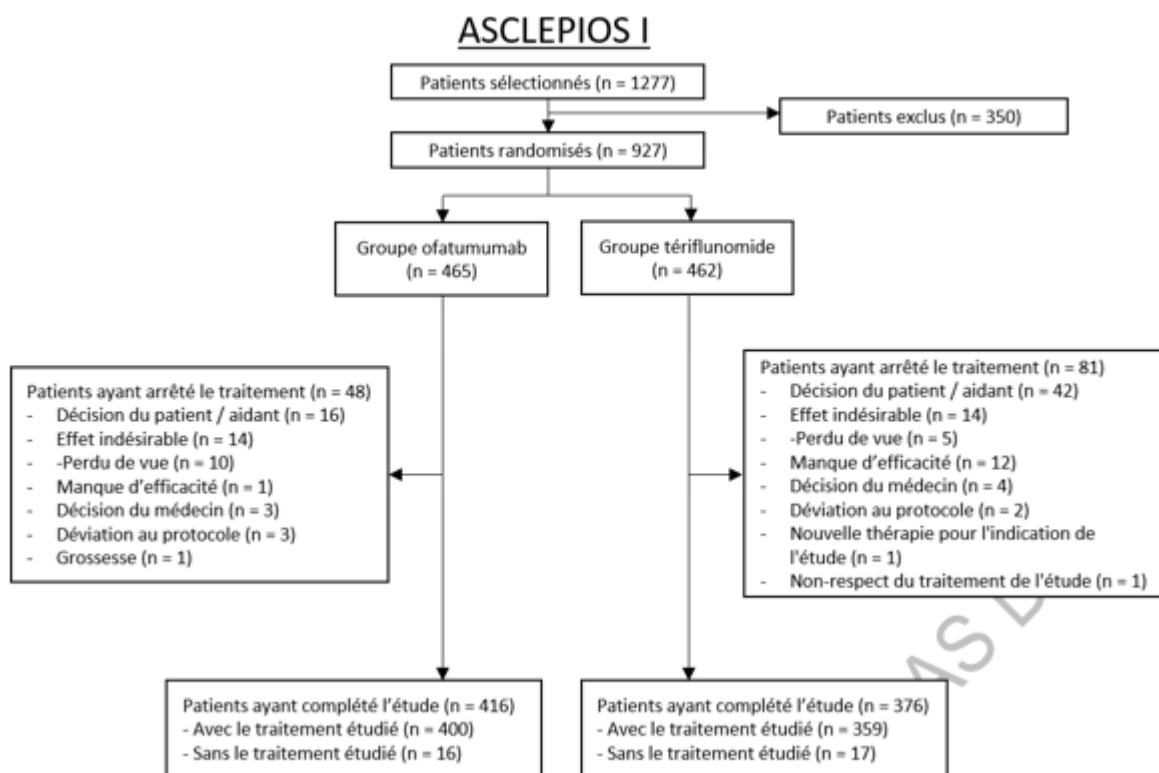


Figure 1 : Disposition des patients dans l'étude ASCLEPIOS I

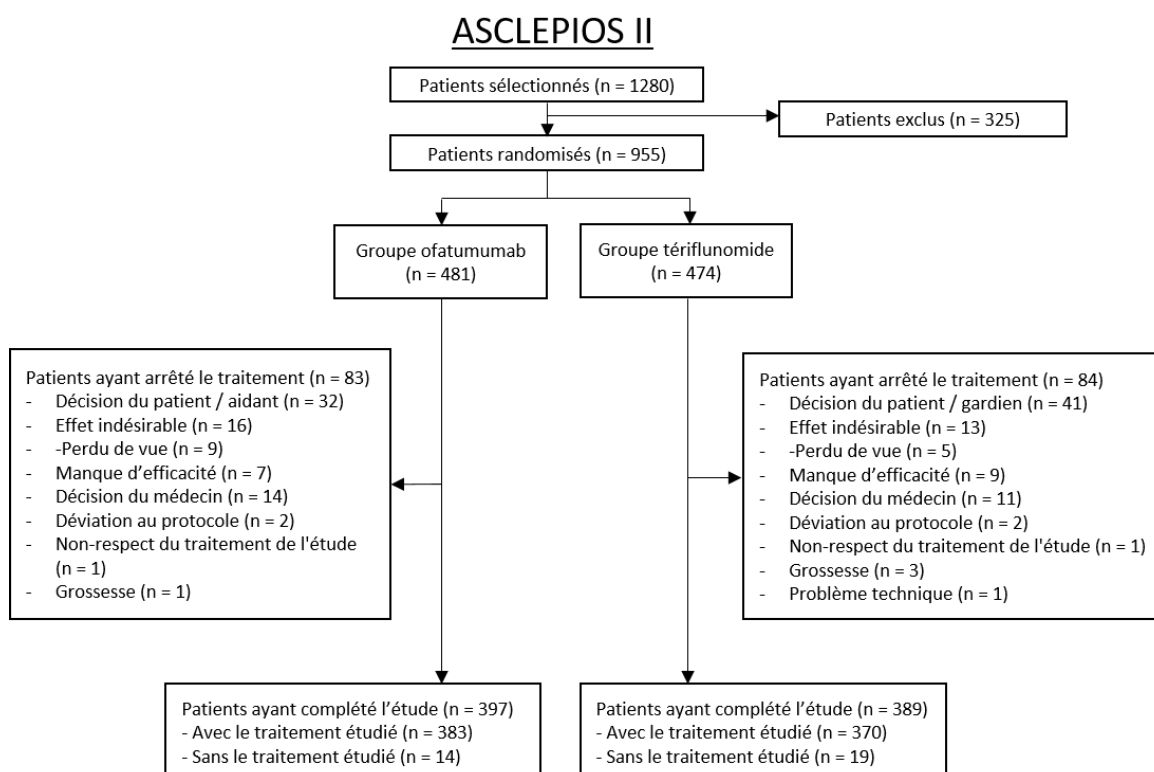


Figure 2 : Disposition des patients dans l'étude ASCLEPIOS II

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 1.

La majorité des patients inclus étaient des femmes (n = 1 273 / 1 882 ; 67,5%) et l'âge médian était de 39 ans (min ; max = 18 ; 56) dans le groupe ofatumumab et de 38 ans (min ; max = 18 ; 56) dans le groupe tériflunomide.

Le diagnostic de la maladie avait été établi en moyenne environ $5,7 \pm 6,2$ ans avant l'inclusion (médiane = 3,4 ans). Le score EDSS¹⁴ moyen à l'inclusion était de $2,9 \pm 1,3$ (écart-type : 1,4). Les patients inclus avaient une forme active de SEP-R dont environ 94,3 % de forme récurrente rémittente (884/936 soit 94,4% des patients traités par tétriflunomide et 890/946 soit 94,1% des patients traités par ofatumumab) et 5,8% de forme secondairement progressive ((52/936 soit 5,6% des patients traités par tétriflunomide et 56/946 soit 5,9% des patients traités par ofatumumab). Environ 60% des patients étaient précédemment traités par un médicament de la SEP majoritairement par interféron beta (environ 38% (361/936 dans le groupe tétriflunomide et 357/946 dans le groupe ofatumumab) dans chaque groupe) et acétate de glatiramère (environ 26% (255/936 dans le groupe tétriflunomide et 242/946 dans le groupe ofatumumab) dans chaque groupe). La majorité des patients (>95 %) recevaient un traitement concomitant avec notamment un traitement par corticoïdes systémiques (73%), antihistaminiques systémiques (61%), anti-infectieux (39%) et AINS (33%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II (données groupées)

	Groupe tétriflunomide (N=936)	Groupe ofatumumab (N=946)
Age, ans		
Moyenne (Ecart-type)	38,0 (9,2)	38,4 (9,0)
Médiane (min-max)	38,0 (18-56)	39,0 (18-56)
Sexe		
Homme (%)	300 (32,1)	309 (32,7)
Femme (%)	636 (67,9)	637 (67,3)
Poids		
Moyenne (Ecart-type)	74,7 (18,9)	74,2 (19,4)
Médiane (min-max)	71,8 (39,5-170,3)	70,0 (40,5-171,5)
Type de sclérose en plaques		
SEP-RR (récurrente rémittente)	884 (94,4)	890 (94,1)
SEP-SP (secondairement progressive)	52 (5,6)	56 (5,9)
Durée depuis l'apparition des symptômes de la maladie (années)		
Effectif évalué (n)	935	946
Moyenne (Ecart-type)	8,19 (7,29)	8,27 (7,13)
Médiane (min-max)	6,41 (0,2-36,1)	6,22 (0,1-38,7)
Durée depuis le diagnostic de la maladie (années)		
Moyenne (Ecart-type)	5,56 (6,10)	5,68 (6,21)
Médiane (min-max)	3,17 (0,1-35,8)	3,56 (0,1-31,8)
Nombre de poussées dans les 12 mois avant la sélection		
Moyenne (Ecart-type)	1,3 (0,71)	1,2 (0,69)
Médiane (min-max)	1,0 (0-6)	1,0 (0-7)
Nombre de poussées dans les 12 à 24 mois avant la sélection		
Effectif évalué (n)	935	945
Moyenne (Ecart-type)	0,9 (1,12)	0,8 (0,95)
Médiane (min-max)	1,0 (0-12)	1,0 (0-5)
Score EDSS		
Effectif évalué (n)	934	946
Moyenne (Ecart-type)	2,90 (1,37)	2,93 (1,35)
Médiane (min-max)	2,50 (0-6,0)	3,0 (0-6,5)
Patients sans lésions T1		
Nombre, n (%)	584 (62,4)	561 (59,3)
Nombre de lésions Gd+ T1		
Effectif évalué (n)	922	923
Moyenne (Ecart-type)	1,3 (3,43)	1,7 (4,51)
Médiane (min-max)	0,0 (0-63)	0,0 (0-58)
Volume lésion T2 (cm³)		
Effectif évalué (n)	930	934
Moyenne (Ecart-type)	12,5 (13,8)	13,7 (13,8)
Médiane (min-max)	7,67 (0,04-112,33)	8,95 (0,08-85,90)

► Critère de jugement principal évalué distinctement dans chaque étude par l'investigateur principal, dans la population ITT

L'analyse du critère de jugement principal avait pour objectif d'évaluer et comparer le taux annualisé de poussée défini par le nombre de poussées confirmées au cours d'une année. Le calcul du taux

annualisé de poussée était basé sur le nombre cumulatif de poussée confirmée par patient et la durée pendant laquelle le patient est resté dans l'étude (au maximum 30 mois).

Dans l'étude ASCLEPIOS I, le taux annualisé de poussées (TAP) était de 0,11 (IC_{95%} = [0,09 ; 0,14]) dans le groupe ofatumumab et de 0,22 (IC_{95%} = [0,18 ; 0,26]) dans le groupe tériflunomide soit une réduction statistiquement significative de 50,5% du TAP en faveur du groupe ofatumumab (RR=0,495 ; IC_{95%} = [0,374, 0,654] ; p<0,001).

Dans l'étude ASCLEPIOS II, le taux annualisé de poussées (TAP) était de 0,10 (IC_{95%} = [0,08 ; 0,13]) dans le groupe ofatumumab et de 0,25 (IC_{95%} = [0,21 ; 0,30]) dans le groupe tériflunomide soit une réduction statistiquement significative de 58,5% du TAP en faveur du groupe ofatumumab (RR=0,415 ; IC_{95%} = [0,308, 0,559] ; p<0,001).

Les résultats sur les analyses de sensibilité, incluant ou non les poussées non confirmées (cf. méthode d'analyse des résultats) ont été concordants avec les résultats de l'analyse principale.

Des résultats similaires ont été suggérés dans les analyses exploratoires en sous-groupe, prévues au protocole, selon la forme de SEP avec une réduction du TAP en faveur de l'ofatumumab par rapport au tériflunomide de 54,2% chez les patients ayant une SEP-RR, 50,4% chez les patients ayant une SEP-SP active et 58,3% chez les patients ayant une SEP-RR très active²².

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Comme prévu au protocole, l'analyse des résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés était soit groupée pour les 2 études, pour les critères liés au handicap soit individualisée par étude pour les critères liés à l'IRM et aux marqueurs biologiques. Les analyses individuelles et groupées ont été réalisées de manière parallèle avec une gestion de la multiplicité assurée dans le plan d'analyse statistique.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés analysés de manière groupée, une différence significative a été retrouvée uniquement pour les deux premiers critères, interrompant ainsi la séquence hiérarchisée et l'analyse des critères suivants ; ceux-ci deviennent donc exploratoires.

1. Le risque d'aggravation du handicap confirmée à 3 mois

Le pourcentage de patients (estimation de Kaplan-Meier à 24 mois) avec une aggravation du handicap confirmée à 3 mois était de 10,9% dans le groupe ofatumumab et de 15,0% dans le groupe tériflunomide. Le risque d'aggravation du handicap confirmée à 3 mois a été réduit de 34,4% (HR=0,66, IC_{95%} : [0,50 ; 0,86], p=0,002) dans le groupe ofatumumab par rapport au groupe tériflunomide.

2. Le risque d'aggravation du handicap confirmée à 6 mois

Le pourcentage de patients (estimation de Kaplan-Meier à 24 mois) avec une aggravation du handicap confirmée à 6 mois était de 8,1% dans le groupe ofatumumab et 12,0% dans le groupe tériflunomide. Le risque d'aggravation du handicap confirmée à 6 mois a été réduit de 32,5% (HR=0,68 ; IC_{95%} : [0,50 ; 0,92], p=0,012) dans le groupe ofatumumab par rapport au groupe tériflunomide.

3. Le pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 6 mois

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le pourcentage de patients ayant une amélioration du handicap confirmée à 6 mois entre le groupe ofatumumab (11% de patients) et tériflunomide (8,1% des patients).

²² Patients atteints de SEP-RR avec un traitement antérieur ET avec plus d'une rechute au cours de l'année précédente ET avec plus d'une lésion T1 rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale de base.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés analysés individuellement par étude de manière simultanée à l'analyse groupée, une différence significative est retrouvée uniquement pour les trois premiers critères.

1. Nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium (T1 Gd+)

Etude ASCLEPIOS I : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction du nombre moyen de lésions T1 Gd+ de 97,5% (p<0,001) à 24 mois pour l'ofatumumab par rapport au tériflunomide : 0,01 versus 0,45 (RR=0,025 ; [IC_{95%}] : [0,013 ; 0,049], p<0,001).

Etude ASCLEPIOS II : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction du nombre moyen de lésions T1 Gd+ de 93,8% (p<0,001) à 24 mois pour l'ofatumumab par rapport au tériflunomide : 0,03 versus 0,51 (RR=0,062 ; [IC_{95%}] : [0,037 ; 0,101] ; p<0,001).

2. Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies

Etude ASCLEPIOS I : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction du nombre moyen de lésions T2 nouvelles ou élargies de 82,0% (p<0,001), pour l'ofatumumab par rapport au tériflunomide : 0,72 versus 4,00 (RR=0,18 ; [IC_{95%}] : [0,15 ; 0,22], p<0,001).

Etude ASCLEPIOS II : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction du nombre moyen de lésions T2 nouvelles ou élargies de 84,5% (p<0,001), pour l'ofatumumab par rapport au tériflunomide : 0,64 versus 4,15 (RR=0,15 ; [IC_{95%}] : [0,13 ; 0,19], p<0,001).

3. Concentration sérique moyenne de neurofilaments

Etude ASCLEPIOS I : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction de la concentration sérique moyenne de neurofilaments de 23% (p<0,001) à 24 mois dans le groupe ofatumumab comparativement au groupe tériflunomide

Etude ASCLEPIOS II : une différence statistiquement significative a été démontrée sur la réduction de la concentration sérique moyenne de neurofilaments de 24% (p<0,001) à 24 mois dans le groupe ofatumumab comparé au groupe tériflunomide.

4. Taux annuel de perte de volume cérébral

Le taux annuel de perte de volume cérébral était de -0,28% dans le groupe ofatumumab et de - 0,35% dans le groupe tériflunomide (p=0,116) dans l'étude ASCLEPIOS I et de - 0,29% dans le groupe ofatumumab et - 0,35% dans le groupe tériflunomide (p=0,129) dans l'étude ASCLEPIOS II.

Aucune différence significative n'a donc été démontrée entre les deux traitements concernant le taux annuel de perte de volume cérébral.

7.1.2 Méta-analyse en réseau de comparaison indirecte

Une méta-analyse en réseau²³, publiée, a été réalisée en décembre 2019 par le laboratoire avec pour objectif de comparer les différents médicaments indiqués dans la SEP-R sur des critères d'efficacité tels que :

- le taux de poussée annualisé ;
- la progression du handicap à 3 et 6 mois ;

Cette analyse a respecté les critères PRISMA et sa méthodologie se base sur les recommandations du NICE²⁴.

Elle a été effectuée sur la base de 5 sources sans restriction sur les dates de publications :

- le registre Cochrane (Cochrane Database of Systematic Review) ;
- MEDLINE ;
- Embase ;
- Health Technology Assessment Database

²³ Samjoo IA et al J. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. journal of comparative effectiveness research 2020 ; 9 (18) : 1255-1274

²⁴ National Institute for Health and Care Excellence (2017). Single technology appraisal: user guide for company evidence submission template. Available online at: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness>. Accessed: 2020/02/12.

- Database of abstracts of reviews of effects (DARE)

Les médicaments d'intérêt sélectionnés ont été :

- Voie orale
 - cladribine 3,5/kg mg et 5,25 mg/kg (MAVENCLAD) ;
 - diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA) ;
 - fingolimod 0,5 mg (GILENYA) ;
 - tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO).
- Perfusion
 - alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA) ;
 - natalizumab 300 mg (TYSABRI) ;
 - ocrelizumab 600 mg (OCREVUS) ;
 - ofatumumab (20mg) (KESIMPTA).
- Injectable
 - acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ;
 - INF β -1a SC 22 μ g et 44 μ g TIW (REBIF) ;
 - INF β -1a IM 30 μ g (AVONEX) ;
 - INF β -1b 250 μ g (BETAFERON et EXTAVIA) ;
 - Peg-INF β -1a 125 μ g (PLEGRIDY).

Les études ayant les caractéristiques suivantes ont été exclues de la recherche :

- Plus de 25% de la population d'analyse ayant une SEP-SP (sans poussée), SEP-PP et/ou une SEP récurrente progressive.
- Comparateur non pertinent ou inapproprié.
- L'analyse principale ne portait pas sur la comparaison directe de l'efficacité entre 2 traitements de la SEP ou un traitement de la SEP et un placebo.
- Pas d'évaluation du taux annualisé de poussée, du CDP (Confirmed Disability Progression) à 3 mois ou à 6 mois.
- Durée de l'étude inférieur à 48 semaines.

Résultats

Sur les 82 études cliniques randomisés contrôlés identifiées par la revue systématique de la littérature, 34 études répondaient aux critères d'éligibilité.

Sur ces 34 études cliniques, 4 ont été exclues de la méta-analyse principale sur le critère primaire d'efficacité et le critère de jugement sur l'aggravation du handicap mais explorés dans des analyses de sensibilité. Les principales raisons conduisant à leur exclusion ont été : données issues de poster, cas particulier non considéré par le NICE car présentant des résultats qualifiés de non plausibles, cas particulier présentant des résultats en incohérence avec la pratique clinique, essai de non-infériorité comparant différentes formulations du même traitement.

L'étude de faisabilité a mis en évidence des différences dans la définition de l'évènement utilisé pour mesurer l'aggravation du handicap confirmé (CDP) dans les études. Par conséquent, la méta-analyse en réseau sur le handicap a été réalisée en utilisant deux définitions différentes de l'aggravation du handicap confirmé. La première approche a consisté à utiliser les critères de l'aggravation du handicap confirmé tels que défini dans les études ASCLEPIOS I et II²⁵. La seconde approche a utilisé les critères de l'aggravation du handicap confirmé tels que défini dans les études OPERA I et II (études cliniques de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab))²⁶. Les données d'ASCLEPIOS ont été re-analysées pour s'aligner sur la définition de l'aggravation du handicap confirmé des études OPERA I et II. La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle Bayésien

²⁵ La progression du handicap dans les études ASCLEPIOS était définie comme :

- une augmentation de 1,5 point sur le score EDSS si égal à 0 à l'inclusion ou
- une augmentation de 1,0 points sur le score EDSS si score compris entre 0,5 et 5,0 à l'inclusion ou
- une augmentation de 0,5 points sur le score EDSS si >5,5 à l'inclusion.

²⁶ La progression du handicap dans les études OPERA était définie comme :

- une augmentation de 1 point sur le score EDSS si $\leq 5,5$ à l'inclusion ; ou
- une augmentation de 0,5 points sur le score EDSS si >5,5 à l'inclusion.

reposant sur des simulations de Monte Carlo à chaîne de Markov (MCCM) tel que décrit dans les recommandations du NICE (*Decision Support Unit Technical Support Document*)²⁷.

Les biais de cette méta-analyse sont notamment les suivants :

- L'hétérogénéité des patients inclus dans cette méta-analyse, notamment en termes d'antécédents de traitement et de sévérité de la maladie.
- Biais liés à l'allocation des traitements et à l'analyse de certaines études en simple aveugle
- Biais existant concernant les facteurs pronostiques, les retraits et arrêts d'étude.
- les comparaisons de l'effet de l'ofatumumab sont toutes médiées ou dépendantes de la comparaison au tériflunomide 14 mg, ce qui diminue la robustesse des conclusions portées.

► Taux de poussée annualisé

Au total, 30 études et 17 médicaments ont été retenus pour cette méta-analyse de comparaison indirecte qui, compte tenu des limites méthodologiques notamment l'hétérogénéité des études, suggère :

- une supériorité de l'ofatumumab par rapport au placebo, au tériflunomide 7mg et 14 mg, à l'interféron béta 1a intramusculaire, à l'interféron béta 1a sous cutané 22 microgrammes, à l'interféron béta 1a sous cutané 44 microgrammes, à l'acétate de glatiramère 20mg et 40mg, au dimethyl fumarate, au fingolimod.
- une absence de différence entre l'ofatumumab et les spécialités cladribine 5,25 mg/kg et 3,5 mg/kg, ocrelizumab, natalizumab et alemtuzumab sur ce critère (**Figure 3**) ;

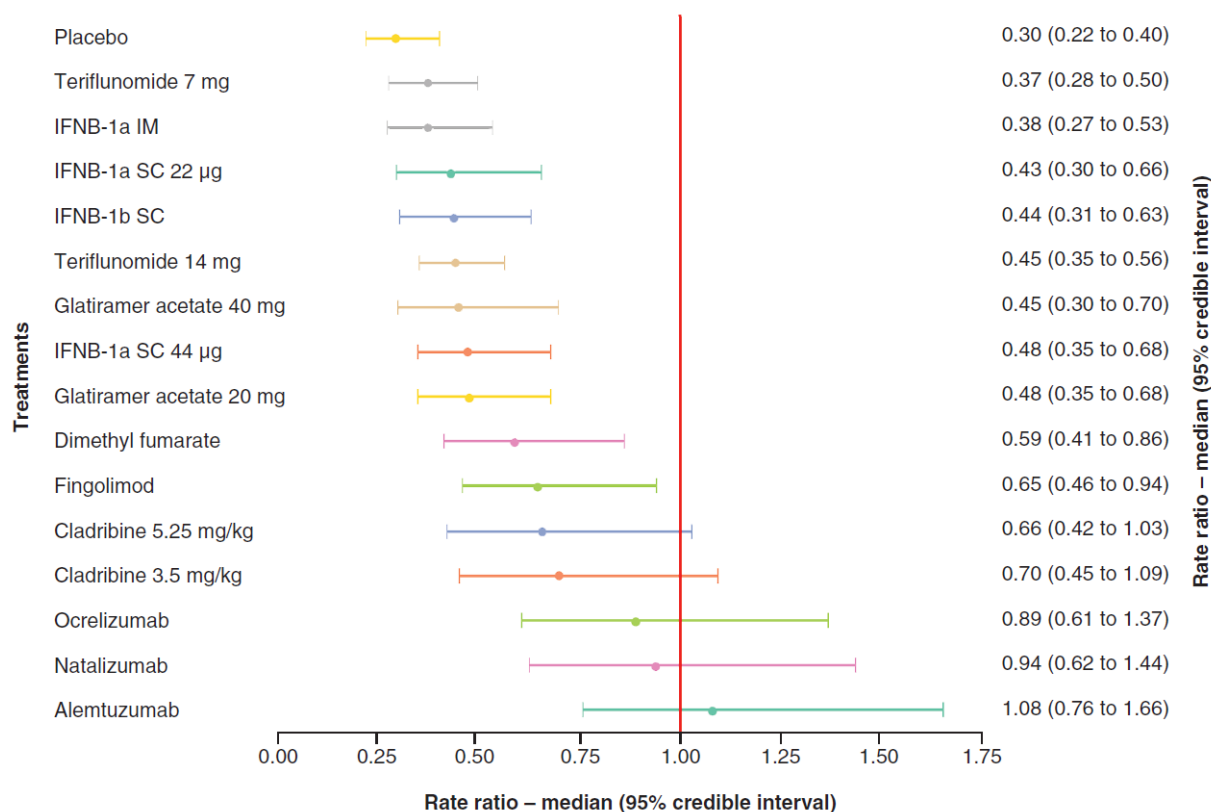


Figure 3 : Résultats de la méta-analyse concernant le taux annualisé de poussées

²⁷ Dias S, Sutton AJ, Ades A, Welton NJ (2013) Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical Decision Making* 33 (5): 607-617.

► Progression du handicap à 3 mois

Au total, 21 études et 16 médicaments (dont un placebo) ont été retenus pour cette analyse qui, au regard des mêmes limites méthodologiques que précédemment ainsi que des différences de définitions de ce critère, suggère :

- une supériorité de l'ofatumumab par rapport au placebo, au tériflunomide 7 mg, à l'interféron bêta 1a intramusculaire, à l'interféron bêta 1b sous cutanée 250 microgrammes, à l'acétate de glatiramère 20mg, au fingolimod, au tériflunomide 14 mg.
- une absence de différence entre l'ofatumumab et les spécialités interféron bêta 1a sous-cutanée 22 et 44 microgrammes, cladribine 5,25 mg/kg et 3,5 mg/kg, dimethyl fumarate, ocrelizumab, natalizumab et alemtuzumab sur ce critère ;

Les résultats selon la définition de la progression du handicap utilisée dans les études OPERA ont été similaires excepté pour le fingolimod pour lequel aucune différence n'est retrouvé comparativement à l'ofatumumab.

► Progression du handicap à 6 mois

Au total, 20 études et 14 médicaments (dont un placebo) ont été retenus pour cette analyse qui, au regard des mêmes limites méthodologiques que précédemment ainsi que des différences de définitions de ce critère, suggère :

- une supériorité de l'ofatumumab par rapport au placebo et au tériflunomide 7 mg et 14 mg.
- une absence de différence entre l'ofatumumab et les spécialités interféron bêta 1a sous-cutanée 44 microgrammes, interféron bêta 1a intramusculaire, acetate de glatiramere, cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, ocrelizumab, natalizumab et alemtuzumab sur ce critère.

Les résultats de la méta-analyse en se basant sur les définitions de la progression du handicap utilisés dans les études OPERA sont similaires.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ASCLEPIOS I et II à l'aide de 3 questionnaires :

- l'impact physique et psychologique de la SEP mesuré par l'échelle d'évaluation de l'impact de la SEP (MSIS-29¹⁸) ;
- la qualité de vie liée à la santé évaluée par le questionnaire EQ-5D²⁸ ;
- l'impact de la SEP sur la productivité au travail et les activités quotidiennes évalué par le questionnaire WPAI:MS^{19,20} (*Work Productivity and Activity Impairment : Multiple sclerosis*).

La qualité de vie a été évaluée via des critères exploratoires dans ces études, sans contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ASCLEPIOS I et II

L'analyse des données de tolérance a été réalisée sur tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose des médicaments à l'étude.

Au total, 1 882 patients issus des 2 études ont été inclus dans l'analyse groupée de la tolérance (936 dans les groupes tériflunomide et 946 dans les groupes ofatumumab).

La durée médiane d'exposition pour les patients traités par ofatumumab et tériflunomide était de 613 jours et 580 jours dans ASCLEPIOS I et de 589 jours et 573,5 jours dans ASCLEPIOS II, respectivement.

²⁸ Le questionnaire EQ-5D évalue l'état de santé multidimensionnel et prend en compte 5 domaines : mobilité, soins personnels, activité habituelle, douleur / inconfort et anxiété / dépression.

De plus, 33% des patients (312) du groupe ofatumumab et 23% des patients (217) du groupe tériflunomide ont eu une durée d'exposition au traitement supérieure à 96 semaines (2 années).

Au cours des études ASCLEPIOS I et II, 83,6% (791/946) des patients dans le groupe ofatumumab et 84,2% (788/936) des patients dans le groupe tériflunomide ont eu au moins un événement indésirable.

Un arrêt du traitement dû à un événement indésirable a été signalé chez 5,7% (54/946) des patients recevant ofatumumab et 5,2% (49/936) des patients recevant tériflunomide. Ces événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement ont été : la diminution de la concentration sanguine de l'immunoglobuline M (19 patients traités par ofatumumab soit 2,0% et 6 patients traités par tériflunomide soit 0,6%), la diminution des immunoglobulines (10 patients traités par ofatumumab soit 1,1% et aucun patient traité par tériflunomide), l'alopécie (aucun patient traité par ofatumumab et 4 patients traités par tériflunomide soit 0,5%) et les infections (3 patients traité par ofatumumab soit 0,3% et 2 patients traités par tériflunomide soit 0,2%).

► **Evènements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients du groupe ofatumumab**

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient :

- les réactions systémiques liées à l'injection : 195 patients (20%) dans le groupe ofatumumab et 143 patients (15,3%) dans le groupe tériflunomide.
- les rhinopharyngites : 170 patients (18%) dans le groupe ofatumumab et 156 patients (16,7%) dans le groupe tériflunomide.
- les céphalées : 126 patients (13,3%) dans le groupe ofatumumab et 116 patients (12,4%) dans le groupe tériflunomide.
- les infections des voies respiratoires supérieures : 97 patients (10,3%) dans le groupe ofatumumab et 120 patients (12,8%) dans le groupe tériflunomide.
- les réactions au site d'injection : 103 patients (10,9%) dans le groupe ofatumumab et 52 patients (5,6%) dans le groupe tériflunomide.
- les infections urinaires : 97 patients (10,3%) dans le groupe ofatumumab et 78 patients (8,3%) dans le groupe tériflunomide.

► **Evènements indésirables d'intérêt particulier**

Pour ASCLEPIOS I et II, une analyse groupée d'évènements indésirables d'intérêt particulier était prévue au protocole, il s'agissait de :

- Réactions à l'injection :
 - La proportion de patients ayant présenté au moins une réaction systémique à l'injection était de 20,2% (191/946 patients) dans le groupe ofatumumab et de 15,0% (140/936 patients) dans le groupe tériflunomide.
 - La proportion de patients ayant présenté au moins une réaction au site d'injection était de 10,8% (102/946 patients) dans le groupe ofatumumab et de 5,6% (52/936 patients) dans le groupe tériflunomide.
- L'incidence des infections était similaire entre le groupe ofatumumab (51,6% ; 488/946 patients) et le groupe tériflunomide (52,7% ; 493/ 936 patients) et les rhinopharyngites étaient les infections les plus fréquentes (18% ; 170/ 936 patients traités par ofatumumab et 16,7% ; 156/936 patients traités par tériflunomide).
- La proportion de tumeurs malignes observées au cours de l'étude a été de 0,5% (5 patients) dans le groupe ofatumumab et 0,4% (4 patients) dans le groupe tériflunomide.
- Une diminution du taux moyen sérique d'immunoglobulines M (IgM) a été observé chez 5,9% du groupe ofatumumab (56 patients) et chez 2,2% du groupe tériflunomide (21 patients).
- Des anticorps anti-ofatumumab ont été détectés chez 2 patients (0,2%) et aucun patient n'a présenté des auto-anticorps neutralisant le traitement.

► **Evènements indésirables graves**

Des évènements indésirables graves ont été rapportés chez 9,1% (86/946) des patients traités par ofatumumab et 7,9% (74/936) des patients traités par tériflunomide (cf. Tableau 2). Aucune infection ou réactivation du virus de l'hépatite B n'a été observé dans le groupe ofatumumab. Aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive n'a été observé au cours de l'étude.

Un décès a été rapporté dans le groupe tériflunomide au cours de la période de suivi post-traitement des suites d'une dissection aortique.

Tableau 2 : Évènements indésirables graves les plus fréquemment rapportés dans les études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II (PT ≥ 0,3%) (données groupées)

	Groupe ofatumumab (n=946)	Groupe tériflunomide (n=936)
Par Terme Préférentiel, PT n (%)		
Appendicites	8 (0,8%)	2 (0,2%)
Poussées de SEP	1 (0,1%)	5 (0,5%)
Infections urinaires	3 (0,3%)	2 (0,2%)
Fibrome utérin	3 (0,3%)	1 (0,1%)
Gastroentérites	3 (0,3%)	0 (0,0%)
Idées suicidaires	3 (0,3%)	0 (0,0%)
Embolies pulmonaires	0 (0,0%)	3 (0,3%)
Polypes utérins	0 (0,0%)	3 (0,3%)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KESIMPTA (ofatumumab) (version 1.3, 12 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Infections graves incluant les infections opportunistes (exemple : leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du virus de l'hépatite B) - Tumeurs malignes - Altération de la réponse immunitaire, y compris de la vaccination des nouveau-nés après exposition in utero
Informations manquantes	- Sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement - Sécurité d'emploi à long terme - Utilisation dans la population pédiatrique - Utilisation chez les patients de plus de 55 ans et la population âgée.

7.3.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les évènements indésirables les plus fréquents pendant un traitement par ofatumumab sont les suivants :

Très fréquent (≥1/10)	Réactions liées à l'injection (systémiques), réactions au site d'injection (locales), infections des voies respiratoires supérieures ¹ , infections des voies urinaires ²
Fréquent (≥1/100)	Herpès buccal, déficit en immunoglobuline M sanguine

¹ Un regroupement des termes préférentiels (preferred terms, PT) suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, sinusite, pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, angine, sinusite aiguë, pharyngo-amygdalite, laryngite, pharyngite à streptocoques, rhinite virale, sinusite bactérienne, angine bactérienne, pharyngite virale, angine virale, sinusite chronique, herpès nasal, trachéite.

² Un regroupement des termes préférentiels suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires à escherichia, bactériurie asymptomatique, bactériurie.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KESIMPTA (ofatumumab) dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) repose sur 2 études cliniques de phase III et une méta-analyse.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les 2 études de phase III (ASCLEPIOS I et II) avaient une méthodologie identique : étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus tériflunomide. Leur objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ofatumumab par rapport au tériflunomide en termes de réduction du taux annualisé de poussées (TAP) à la fin de l'étude chez des patients ayant un diagnostic de SEP-R. Les études avaient une durée maximale de 30 mois et la poussée était confirmée si elle était accompagnée d'un changement cliniquement significatif de l'EDSS. Les critères secondaires hiérarchisés portaient sur l'aggravation du handicap, les lésions radiologiques et les marqueurs biologiques. Conformément aux posologies de l'AMM, les patients recevaient soit 20 mg d'ofatumumab par voie sous-cutanée, soit 14 mg de tériflunomide par voie orale.

Au total, 1882 patients ont été randomisés dont 927 dans l'étude ASCLEPIOS I et 936 dans l'étude ASCLEPIOS II. Le diagnostic de la maladie avait été établi en moyenne environ $5,7 \pm 6,2$ ans avant l'inclusion (médiane = 3,4 ans). Le score EDSS moyen à l'inclusion était de $2,9 \pm 1,3$ (écart-type : 1,4). Les patients inclus avaient une forme active de SEP-R dont environ 94,3 % de forme récurrente rémittente et 5,8% de forme secondairement progressive. Environ 60% des patients étaient précédemment traités par un médicament de la SEP majoritairement par interféron beta (environ 38% dans chaque groupe) et acétate de glatiramère (environ 26% dans chaque groupe).

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées (TAP) défini par le nombre de poussées confirmées au cours d'une année dans la population ITT.

La réduction du TAP a été statistiquement significative dans les 2 études :

- dans l'étude ASCLEPIOS I, le TAP était de 0,11 $IC_{95\%} = [0,09 ; 0,14]$ dans le groupe ofatumumab et 0,22 $IC_{95\%} = [0,18 ; 0,26]$ dans le groupe tériflunomide, soit une réduction statistiquement significative de 50,5% du TAP (RR=0,495 ; $IC_{95\%} = [0,374, 0,654]$ $p < 0,001$) en faveur du groupe ofatumumab.
- dans l'étude ASCLEPIOS II, le TAP était de 0,10 $IC_{95\%} = [0,08 ; 0,13]$ dans le groupe ofatumumab et 0,25 $IC_{95\%} = [0,21 ; 0,30]$ dans le groupe tériflunomide, soit une réduction statistiquement significative de 58,5% du TAP (RR=0,415 ; $IC_{95\%} = [0,308, 0,559]$ $p < 0,001$) en faveur du groupe ofatumumab.

Les 2 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés avec analyse groupée étaient l'aggravation du handicap confirmée à 3 mois (HR=0,66, $IC_{95\%} = [0,50 ; 0,86]$, $p=0,002$) et à 6 mois (HR=0,68 ; $IC_{95\%} = [0,50 ; 0,92]$, $p=0,012$) et la différence entre les deux traitements était statistiquement significative.

Le 3^{ème} et dernier critère de jugement hiérarchisé sur l'analyse groupée portait sur le pourcentage de patients avec une amélioration confirmée du handicap à 6 mois. Il n'a pas été démontré de différence entre les groupes ofatumumab et tériflunomide pour ce critère.

Les résultats des 3 premiers critères secondaires hiérarchisés avec analyse individuelle par étude étaient significatifs :

1. Nombre moyen de lésions T1 rehaussées par le gadolinium à l'IRM à 24 mois : RR=0,025 ; ($IC_{95\%} = [0,013 ; 0,049]$, $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS I et RR=0,062 ; ($IC_{95\%} = [0,037 ; 0,101]$; $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS II.
2. Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies à l'IRM par an (taux annualisé de lésions T2) : RR=0,18 ($IC_{95\%} = [0,15 ; 0,22]$, $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS I et RR=0,15 [$0,13 ; 0,19$], $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS II.
3. Concentration sérique des chaînes légères des neurofilaments plus faible de 7% ($p=0,01$) à 3 mois, de 27% ($p < 0,001$) à 12 mois et de 23% ($p < 0,001$) à 24 mois dans le groupe ofatumumab comparativement au groupe tériflunomide dans l'étude ASCLEPIOS I. Dans l'étude ASCLEPIOS II, la concentration de neurofilaments était également plus faible de 11% ($p < 0,001$) à 3 mois, de 26% ($p < 0,001$) à 12 mois et 24% ($p < 0,001$) à 24 mois dans le groupe ofatumumab comparé au groupe tériflunomide.

Le dernier critère de jugement hiérarchisé avec analyse individuelle par étude était la variation annuelle en pourcentage du volume cérébral. Il n'a pas été démontré de différence entre les groupes ofatumumab et tériflunomide pour ce critère.

Une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte des différents médicaments indiqués dans la SEP-R (30 études randomisées retenues) a été réalisée par le laboratoire. Au regard des limites méthodologiques de cette étude, le bénéfice net avec KESIMPTA (ofatumumab) reste incertain et difficile à mettre en perspective avec les comparateurs.

Dans les études ASCLEPIOS I et II, la qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide de différents scores : MSIS-29, EQ-5D et WPAI : MS. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

► Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) sont : les réactions liées à l'injection (systémiques), les réactions au site d'injection (locales), les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies urinaires.

Les risques importants potentiels identifiés dans le PGR sont : les infections graves incluant les infections opportunistes (y compris : leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du virus de l'hépatite B), les tumeurs malignes, l'altération de la réponse immunitaire, y compris de la vaccination des nouveau-nés après exposition in utero.

Dans les études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II, les proportions de patients ayant eu au moins un évènement indésirable étaient similaires entre les groupes de traitement (83,6% dans le groupe ofatumumab et 84,2% dans le groupe tériflunomide). Au moins un évènement indésirable grave a été rapporté chez 86 patients (9,1%) traités par ofatumumab et 74 patients (7,9%) traités par tériflunomide. Les évènements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans le groupe ofatumumab ont été : les réactions liées à l'injection (20,6%), les rhinopharyngites (18%), les céphalées (13,3%), les réactions au point d'injection (10,9%), les infections urinaires (10,3%) et les infections des voies respiratoires supérieures (10,3%).

► Discussion

Deux études de phase III (ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II) ont démontré, chez des patients ayant une SEP-R, une réduction significative du taux annualisé de poussées à 30 mois (critère de jugement principal) et de l'aggravation du handicap à 3 et 6 mois (critères secondaires hiérarchisés) versus tériflunomide, comparateur cliniquement acceptable.

Cependant, la portée des résultats est limitée par :

- L'absence de démonstration d'une différence sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 6 mois versus tériflunomide (3^{ème} critère de jugement hiérarchisé dans les études ASCLEPIOS I et II) considéré comme un critère pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient.
- L'absence de données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients.
- Des incertitudes sur la tolérance à long terme (recul moyen de 82 semaines dans le groupe ofatumumab et 78 semaines dans le groupe tériflunomide). Des données de tolérance à plus long terme, avec l'étude d'extension ALITHIOS, l'étude non interventionnelle post-autorisation de suivi de la tolérance (PASS), le rapport de suivi évaluant la sécurité d'emploi pendant la grossesse, la sous-étude de l'étude d'extension de phase III évaluant les réponses immunitaires après vaccination permettront de confirmer le profil de tolérance spécifique de KESIMPTA (ofatumumab).

La Commission souligne l'absence de comparaison aux autres produits disponibles, ne permettant pas de positionner l'ofatumumab par rapport à ces derniers. Il est à noter qu'OCREVUS (ocrelizumab) disposant de la même indication a fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de comparaison directe dans l'étude de phase III.

Compte tenu de ces données, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KESIMPTA (ofatumumab) sur la morbidité et la mortalité. Enfin, aucun impact sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est attendu faute de données robustes.

En conséquence, KESIMPTA (ofatumumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours :

- L'étude d'extension, en ouvert ALITHIOS (NCT03650114) a pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme d'ofatumumab. Actuellement en cours, cette étude a une durée prévue de 10 ans avec un temps de suivi par patient de 5 ans. Le rapport final est prévu pour avril 2029.
- Une étude non interventionnelle post-autorisation de suivi de la tolérance (PASS) est prévue dans le PGR afin d'apporter des informations complémentaires sur les risques de tumeurs et d'infections graves ainsi que sur l'utilisation chez les patients de plus de 55 ans et la population âgée. La durée d'étude prévue est de 10 ans.
- Un rapport du suivi des grossesses exposées à l'ofatumumab est prévu à 10 ans à compter de l'AMM (soit 2031) ou quand 500 naissances seront rapportées.
- Une sous-étude de l'étude d'extension de phase III a été mise en place visant à évaluer les effets du traitement sous-cutané par ofatumumab sur les réponses immunitaires après vaccination des patients. L'étude inclura 145 patients au total et le rapport final d'étude est attendu pour Mars 2023.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les SEP-RR (récurrente rémittente) sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁵. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique⁶. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

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^{7,8}. 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), ozanimab (ZEPOSIA). En cas de SEP-R active, quelle que soit la forme évolutive (RR, SP, PP), l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé en 1^{ère} intention. 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^{7,8}. Le score modifié de Rio⁹ est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1^{ère} intention. 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, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- 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^{10,11},

- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (RR ou SP) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1ère intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2ème ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- L'ozanimod (ZEPOSIA) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles.
- 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.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1ère ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1ère 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 de KESIMPTA (ofatumumab) dans la stratégie thérapeutique :

KESIMPTA (ofatumumab) est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées), au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).

Sa supériorité a été établie versus tériflunomide chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de 1ère intention de la SEP-R dont les anti CD20 (rituximab en hors AMM et ocrelizumab), ce qui ne permet pas de le hiérarchiser à ce niveau de la stratégie par rapport aux autres spécialités. A noter que l'ocrelizumab ne pouvait être utilisé comme comparateur dans les études fournies, du fait de son développement concomitant à l'ofatumumab.

Une étude comparative versus rituximab ou ocrelizumab pourrait clarifier la place de l'ofatumumab dans la stratégie thérapeutique.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-R doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique grave, évolutive, et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique 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.

► KESIMPTA (ofatumumab) 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 (cf rubrique 05. Compareurs).

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées), au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab). Sa supériorité a été établie versus tériflunomide chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la SEP-R,
 - de la prévalence de la SEP de 143 / 100 000 patients en France²⁹,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison :
 - o pas d'impact supplémentaire attendu de KESIMPTA (ofatumumab) sur la morbidité et la mortalité,
 - o aucun impact attendu sur la qualité de vie faute de données robustes,
 - o de l'absence d'élément permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de vie,
 - o de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins en l'absence de donnée,
- KESIMPTA (ofatumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KESIMPTA (ofatumumab) 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 et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de KESIMPTA (ofatumumab) par rapport au tériflunomide, comparateur cliniquement pertinent :

²⁹ Données Medic'Am de 2017. Disponibles sur le site AMELI.

- en termes de réduction du taux annualisé de poussée, (critère de jugement principal cliniquement pertinent), avec une réduction cliniquement pertinente de 50,5 % (IC95 % = [0,374 ; 0,654], p < 0,001) dans l'étude ASCLEPIOS I et de 58,5 % (IC95 % = [0,308 ; 0,559], p < 0,001) dans l'étude ASCLEPIOS II
 - en termes de réduction d'aggravation du handicap confirmée à 3 mois (HR=0,66, IC95% = [0,50 ; 0,86], p=0,002) et à 6 mois (HR=0,68 ; IC95% = [0,50 ; 0,92], p=0,012) (critères secondaires hiérarchisés, cliniquement pertinents, analysés de façon groupée dans les deux études)
- dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
 - de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20, rituximab et ocrelizumab, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant,
- et malgré :
- l'absence de démonstration d'une différence sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 6 mois versus tériflunomide (3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'analyse groupée),
 - l'absence de données robustes versus tériflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients,
 - l'absence de données sur la tolérance à long terme,

La Commission de la Transparence considère que KESIMPTA (ofatumumab) :

- **apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) 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,**
- **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère,**

Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).

09.3 Population cible

La population cible de KESIMPTA (ofatumumab) correspond aux patients adultes ayant une forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de la SEP-R n'a été retrouvée.

Le nombre de patients avec une SEP peut être approché à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2017²⁹. La prévalence étant de 143 / 100 000, et après extrapolation à la population française³⁰, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques à 96 400.

D'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP³¹) les formes récurrentes-rémittentes représentent 55,2 % de l'ensemble des SEP, soit un nombre maximum de patients de 53 200 en forme récurrente rémittente (SEP-RR).

Toujours d'après l'OFSEP, environ 58,3 % auraient une SEP-RR active ou très active et 18,6% auraient une forme secondaire progressive (SEP-SP) soit un total de 41 000 patients.

Au total, la population cible de KESIMPTA (ofatumumab) est estimée au maximum à 41 000 patients.

³⁰ Données INSERM disponibles au 1^{er} janvier 2021

³¹ <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte> ; Données au 15 Décembre 2019. [Internet] Consulté le 15/03/2021.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La solution injectable d'ofatumumab doit être conservée à des températures entre 2°C et 8°C.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de KESIMPTA (ofatumumab) chez des patients atteints de SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles soit mise en place afin de documenter :

- Les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par KESIMPTA (ofatumumab) pour une SEP-R ;
- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ;
- l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap ;
- la tolérance à long terme.

Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.

La Commission réévaluera KESIMPTA (ofatumumab) sur la base des données demandées qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximal de 3 ans.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 avril 2021 Date d'examen : 21 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021 Date d'examen des observations du laboratoire : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Ligue Française contre la Sclérose en Plaques
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KESIMPTA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> B1 (CIP : 34009 302 268 8 9) <u>KESIMPTA 20 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> B1 (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 (procédure centralisée) : 26 mars 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) 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