

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### AVIS ECONOMIQUE

# BRIUMVI (ublituximab)

Patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire

Validé par la CEESP le 11 février 2025

---

# Sommaire

---

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>                                   | <b>4</b>  |
| 1.1. Avis de la CEESP                                                                      | 4         |
| 1.1.1. Sur le contexte                                                                     | 4         |
| 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience                                                       | 5         |
| 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire                                                   | 5         |
| 1.1.4. Conclusion de la commission                                                         | 6         |
| 1.1.5. Données complémentaires                                                             | 6         |
| 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP                                             | 7         |
| <b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>                                             | <b>9</b>  |
| <b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>                                               | <b>11</b> |
| 3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique                                   | 11        |
| 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude          | 24        |
| 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique                          | 27        |
| 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 33        |
| <b>4. Complément C. de l'analyse de l'efficience</b>                                       | <b>36</b> |
| 4.1. Modélisation                                                                          | 36        |
| 4.1.1. Population simulée                                                                  | 36        |
| 4.1.2. Structure du modèle                                                                 | 39        |
| 4.1.3. Estimation des probabilités de transition                                           | 39        |
| 4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité                                  | 49        |
| 4.3. Mesure et valorisation des coûts                                                      | 51        |
| 4.4. Validation                                                                            | 53        |
| 4.5. Exploration de l'incertitude (méthode)                                                | 54        |
| 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude                            | 55        |
| 4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence                                               | 55        |
| 4.6.2. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence                            | 57        |
| 4.6.3. Analyses complémentaires                                                            | 84        |
| <b>5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire</b>                                   | <b>85</b> |
| 5.1. Méthode et hypothèses                                                                 | 85        |
| 5.1.1. Modèle de l'AIB                                                                     | 85        |
| 5.2. Données cliniques mobilisées                                                          | 85        |
| 5.3. Mesure et valorisation des coûts                                                      | 85        |
| 5.4. Exploration de l'incertitude                                                          | 86        |
| 5.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude                            | 88        |
| 5.5.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire                                          | 88        |

|                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|
| 5.5.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire | 94         |
| <b>Table des annexes</b>                                        | <b>96</b>  |
| <b>Table des illustrations et des tableaux</b>                  | <b>106</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>                              | <b>109</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>                                | <b>111</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – février 2025 – ISBN : 978-2-11-172725-0

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société NEURAXPHARM, soutient une demande de première inscription de BRIUMVI (ublituximab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM, à savoir « 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 » obtenue le 17/05/2024 en procédure centralisée.

La présente évaluation porte sur l'indication ayant fait l'objet d'une demande d'amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), à savoir dans le traitement des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. A noter que dans le traitement des patients atteints de SEP-R très active ou sévère une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) a été demandée.

L'industriel estime la population cible à 31 000 patients par an en ciblant uniquement les patients atteints d'une SEP-RR active au stade précoce.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu important (III) versus tériflunomide chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ;
- sur un horizon temporel de 30 ans, et au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 150mg/6mL retenu dans la modélisation, le traitement ublituximab est strictement dominé – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de 67,5 millions d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 150mg/6mL retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de BRIUMVI (ublituximab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

#### 1.1.1.3. Autre indication et extension à venir

L'industriel mentionne que deux études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant ublituximab.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de la stratégie de traitement par BRIUMVI (ublituximab) suivi de traitements ultérieurs, en comparaison aux traitements comparés suivis de traitement ultérieurs, dans la prise en charge des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

#### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit dans la population analysée soulève une réserve méthodologique majeure portant sur l'intégration d'un effet de BRIUMVI (ublituximab) sur l'évolution du handicap alors qu'un tel effet n'a pas été démontré dans les essais cliniques pivots ULTIMATE I et II sur le délai d'apparition d'une progression du handicap. Il est attendu que ce choix engendre un fort impact sur les résultats de l'analyse, car la structure du modèle repose principalement sur la modélisation de l'évolution du handicap, sur laquelle l'effet des traitements est appliqué.

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité soulève 4 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. Tableau 1 de synthèse des réserves de l'analyse de l'efficience).

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La réserve méthodologique majeure, portant sur l'intégration d'un effet non-démontré du traitement évalué sur la progression du handicap invalide l'analyse coût-utilité et ses résultats.

Au-delà de cette réserve méthodologique majeure, il est souligné qu'au prix revendiqué et selon les choix et hypothèses formulés par l'industriel, le traitement par ublituximab suivi de traitements ultérieurs est dominé en analyse de référence, et le demeure dans la quasi-totalité des analyses de sensibilités menées par l'industriel.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses annuelles de l'Assurance Maladie de l'introduction de BRIUMVI (ublituximab) dans la prise en charge de première intention des patients atteints de SEP-RR active à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 2 réserves mineures. Les réserves importantes portent notamment sur l'estimation des coûts liés à la prise en charge de la maladie qui intègre un effet non-démontré d'ublituximab sur la progression du handicap, et qui fait l'objet d'un risque de double compte avec la prise en charge des poussées et du suivi médical des traitements.

Les réserves sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'impact budgétaire.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] € TTC par flacon de 150mg/6mL, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction de BRIUMVI (ublituximab)

génère une augmentation des dépenses d'environ 67 millions d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 1,8% des dépenses, portée à ■■■% par l'acquisition des traitements. En année 5, la population rejointe par BRIUMVI (ublituximab) s'élève à ■■■ patients, pour une population cible de 31 000 patients. Les coûts totaux cumulés dans le scénario sans ublituximab s'élèvent environ à 3,8 milliards d'euros.

Par ailleurs, à trois ans, année à partir de laquelle un infléchissement du rythme de prise de marché du produit serait observé (■■■% des patients traités en année 3, puis ■■■% et ■■■% en année 4 et 5), l'introduction de BRIUMVI (ublituximab) génère une augmentation des dépenses d'environ 57 millions d'euros cumulés. En année 3, la population rejointe par BRIUMVI (ublituximab) s'élève à ■■■ patients pour une population cible de 31 000 patients. Cette estimation d'impact budgétaire repose sur une hypothèse de substitution avec ocrélizumab formulée par l'industriel, compte tenu de leur mécanisme d'action et de leur mode d'administration similaires.

Pour un traitement donné, l'analyse distingue chaque année les patients nouvellement traités (patients incidents) des patients dont le traitement a été précédemment initié (patients prévalents). Au fur et à mesure de l'horizon temporel, la population rejointe annuelle par ublituximab est majoritairement constituée de patients prévalents, dont le nombre de perfusions annuelles est de deux en comparaison aux quatre perfusions annuelles pour les patients qui initient le traitement (■■■ patients incidents sous ublituximab en année 3 vs. ■■■ en année 5).

Compte tenu de l'incertitude relative à la dynamique de prise de marché du produit (parts de marché et évolution des patients prévalents/incidents) et de l'incertitude générée par l'intégration d'un effet non-démonstré d'ublituximab sur l'évolution du handicap, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire à 5 ans sont à interpréter avec précaution. Considérer les résultats à 3 ans permet de réduire cette incertitude par rapport à ceux rapportés à 5 ans.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- L'analyse de l'efficacité est invalidée par la réserve majeure portant sur l'intégration d'un effet non-démonstré de BRIUMVI (ublituximab) sur la progression du handicap. Par conséquent, l'efficacité du produit n'est pas connue. Il est souligné que dans ladite analyse développée par l'industriel, au prix revendiqué et selon les choix et hypothèses formulés, le traitement par ublituximab suivi de traitements ultérieurs est dominé en analyse de référence, et le demeure dans la quasi-totalité des analyses de sensibilités menées par l'industriel.
- Au prix modélisé de ■■■ € TTC par flacon de 150mg/6mL, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction de BRIUMVI (ublituximab) génère une augmentation des dépenses d'environ 67 millions d'euros cumulés sur 5 ans, soit une hausse de 1,8%. Cette estimation concerne le traitement en année 5 de ■■■ patients, dont ■■■ patients incidents. Ces résultats sont emprunts d'une forte incertitude. A trois ans, année à partir de laquelle un infléchissement du rythme de prise de marché du produit serait observé, l'incertitude globale entourant les résultats est réduite. L'introduction de BRIUMVI (ublituximab) génère alors une augmentation des dépenses d'environ 57 millions d'euros cumulés pour le traitement en année 3 de ■■■ patients.

#### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'effet d'ublituximab sur le délai de progression du handicap ;
- les séquences de traitements observées en pratique courante française ;
- la qualité de vie par stade EDSS et liées aux poussées.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | - | + | ++ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |   |    |
| Non-inclusion des traitements immunomodulateurs (interférons et acétate de glutamère) à l'analyse (dont l'utilisation parmi les patients SEP-RR serait d'environ 10%). Impact sur les résultats non-discuté.                                                                                                                                                                                                         | - |   |    |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |   |    |
| Transposabilité incertaine de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en pratique courante française en raison d'un manque de données épidémiologiques françaises.                                                                                                                                                                                                                          | - |   |    |
| Intégration d'un effet d'ublituximab sur l'évolution du handicap alors qu'un tel effet n'a pas été démontré dans les essais cliniques pivot ULTIMATE I et II sur le délai d'apparition d'une progression du handicap. Fort impact attendu sur les résultats de l'analyse, compte tenu de la structure du modèle reposant principalement sur l'évolution du handicap sur laquelle s'applique l'effet des traitements. |   |   | ++ |
| Modélisation des événements indésirables ne garantissant pas de refléter les profils de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs.                                                                                                                                                                                                                                                                  |   | + |    |
| Détermination des séquences de prise en charge consécutives aux traitements de première ligne ne reposant pas sur une méthode robuste, s'appuyant notamment sur des hypothèses fondées sur un avis d'expert.                                                                                                                                                                                                         |   | + |    |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |   |    |
| Estimation non robuste des scores d'utilité liés aux états de santé à travers l'étude de Lebrun-Fresnay <i>et al.</i> 2017 en raison des limites méthodologiques relatives notamment aux effectifs par stade EDSS et du risque de double compte avec les désutilités liées aux poussées.                                                                                                                             |   | + |    |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |   |    |
| Risque de double-compte de certaines ressources entre la prise en charge de la maladie, la gestion des poussées et le suivi médical des traitements.                                                                                                                                                                                                                                                                 |   | + |    |

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                        | - | + | ++ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                    |   |   |    |
| Non-inclusion des traitements immunomodulateurs (interférons et acétate de glutamère) à l'analyse (dont l'utilisation parmi les patients SEP-RR serait d'environ 10%). Impact sur les résultats non-discuté. | - |   |    |

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                       | - | + | ++ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Structure du modèle</b>                                                                                                                                                                                                  |   |   |    |
| Structure et hypothèses du modèle insuffisamment décrites et discutées.                                                                                                                                                     | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                     |   |   |    |
| Risque de double-compte entre de certaines ressources entre la prise en charge de la maladie, la gestion des poussées et le suivi médical des traitements.                                                                  |   | + |    |
| A travers l'estimation des coûts liés au suivi de la maladie, intégration d'un effet d'ublituximab sur l'évolution du handicap alors qu'un tel effet n'a pas été démontré dans les essais cliniques pivot ULTIMATE I et II. |   | + |    |
| Modélisation des événements indésirables ne permettant pas de refléter les profils de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs.                                                                           |   | + |    |

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

| Objet                                                                                                    | Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement                                                                                               | BRIUMVI (ublituximab) 150 mg, solution à diluer pour perfusion.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Laboratoire                                                                                              | Neuraxpharm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Domaine thérapeutique                                                                                    | Neurologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Motif de l'examen                                                                                        | Primo-inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Listes concernées                                                                                        | Spécialités remboursables aux assurés sociaux<br>Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Indication de l'AMM                                                                                      | AMM centralisée en date du 17/05/2024<br>« BRIUMVI® 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 »                                                                                                                                                                                                               |
| Indication demandée au remboursement                                                                     | Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.<br><br>La présente évaluation porte sur l'indication ayant fait l'objet d'une demande d'amélioration du service médical rendu (ASMR) III, à savoir dans le traitement des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. |
| SMR revendiqué                                                                                           | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ASMR revendiquée                                                                                         | III versus tériflunomide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Statut particulier                                                                                       | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Accès précoce                                                                                            | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Population cible                                                                                         | Population cible : 31 000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dépense moyenne/patient                                                                                  | Dépense moyenne : ████████ € TTC pour une durée de traitement d'un an. (Coût moyen d'un patient traité par ublituximab)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Montant remboursable                                                                                     | Montant remboursable dans l'indication : ████████ en moyenne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CA annuel                                                                                                | CA dans l'indication : ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine de commercialisation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel | Allemagne : 3 323,33 € par pack de 1 flacon<br>Espagne : 3 323,33 € par pack de 1 flacon<br>Italie : non commercialisé<br>Royaume-Uni : non commercialisé                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

| Objet                                | Description (source industrielle)                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mécanisme d'action du produit évalué | BRIUMVI® (ublituximab) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible de façon sélective les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20), induisant ainsi une déplétion des |

| Objet                                                              | Description (source industrielle)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | lymphocytes exprimant cet antigène de surface. Ublituximab possède une séquence protéique unique et cible des épitopes du CD20 qui ne sont pas ciblés par les autres anticorps anti-CD20 tels que l'ocrelizumab, l'ofatumumab. Son mode d'action particulier permet une déplétion plus rapide des cellules B cible grâce à une amélioration de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). L'activité ADCC dépend en effet de la teneur en fucose des oligosaccharides liés aux anticorps monoclonaux anti-CD20.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pathologie concernée                                               | Sclérose en plaques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Prise en charge thérapeutique                                      | <p>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.</p> <p>Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1ère intention : les interférons bêta (AVONEX®, REBIF®, BETAFERON®, EXTAVIA®, PLEGRIDY®), l'acétate de glatiramère (COPAXONE®), le tériflunomide (AUBAGIO®), le diméthylfumarate (TECFIDERA®), l'ozanimod (ZEPOSIA®) ou le ponesimod (PONVORY®) dans les formes actives de SEP-RR.</p> <p>En cas de SEP-R active, les anti-CD20, ocrelizumab (OCREVUS®) ou ofatumumab (KESIMPTA®), peuvent être utilisés en 1ère 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. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse des patientes au regard des contre-indications des molécules.</p> |
| Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique par l'industriel | Ublituximab 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) et KESIMPTA (ofatumumab).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 2 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique (seules les études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA sont renseignées par l'industriel).

**Tableau 5. Études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA dans d'autres indications – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

| Indication<br>Nom de l'étude                                 | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                        | Disponibilité des données                                           |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>TG1101-RMS303</b><br><a href="#"><b>(NCT04130997)</b></a> | Etude d'extension en ouvert de 312 semaines (6 ans) de traitement supplémentaire et 20 semaines de suivi.                                                                                                                                                                | Cette étude est toujours en cours devrait se terminer en avril 2027 |
| <b>Etude ENHANCE</b>                                         | Etude multicentrique en ouvert, de phase 3b, d'une durée de 48 semaines dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la transition d'un traitement anti-CD20 IV antérieur à ublituximab, avec l'élimination de la dose initiale de 150 mg. |                                                                     |

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                        | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| Evaluer l'efficience d'ublituximab par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents dans la prise en charge de la SEP-RR active, chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. | <p>L'objectif de l'évaluation économique est conforme. Il porte sur la population demandée au remboursement dans le cadre du périmètre de l'ASMR III revendiquée. Le périmètre de cette indication est restreint par rapport à celui de l'AMM, à savoir « le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie ».</p> <p>Compte tenu de la prise en compte de traitements ultérieurs (au plus deux lignes) suite à l'administration de l'un des traitements inclus comme comparateur de l'analyse (cf. section événements intercurrents), il convient de préciser que l'objectif de l'analyse consiste en l'évaluation de l'efficience de la stratégie de traitement par ublituximab suivi de traitements ultérieurs par rapport aux traitements comparés suivis de traitements ultérieurs, dans la prise en charge de l'indication faisant l'objet d'une demande d'ASMR III.</p> | Aucune  |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE)                                                                                                                                                       | Conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |
| <b>Perspective</b> : système de santé (Assurance Maladie obligatoire, complémentaires et reste à charge des patients)                                                                                                                                      | Conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |
| <b>Horizon temporel</b> : 30 ans<br><i>Analyses de sensibilité : 20 ans et 40 ans : ublituximab reste dominé</i>                                                                                                                                           | L'histoire naturelle de la sclérose en plaques (évolution lente de la maladie, âge moyen des patients au diagnostic, espérance de vie des patients et la chronicité de la maladie) pourrait justifier un horizon temporel vie entière. Toutefois, envisager un horizon temporel à durée déterminée est plus adapté au regard de l'incertitude sur l'extrapolation des données cliniques reposant sur une comparaison indirecte peu robuste. L'horizon temporel fixé à 30 ans est acceptable.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Aucune  |
| <b>Actualisation</b> : 2,5 %                                                                                                                                                                                                                               | Conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><i>Analyses de sensibilité : 0% 4% : ublituximab reste dominé</i></p> <p><b>Population d'analyse</b> : les patients atteints d'une SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, correspond à la population sollicitée au remboursement dans le périmètre de l'ASMR III.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR III et à l'objectif tel que défini par l'industriel. Cette dernière est néanmoins plus restreinte que le périmètre de l'AMM d'ublituximab.</p> <p>Les analyses en sous-groupes fournies (forest-plot des essais cliniques ULTIMATE I et II) ne suggèrent pas de différence d'efficacité du traitement ublituximab sur le taux annualisé de poussées entre les sous-groupes. D'éventuelles variations de l'effet du traitement sur le délai de progression selon des sous-groupes, critère clinique utilisé dans la modélisation, ne sont pas explorées et ne sont par conséquent pas connues. Par ailleurs, il ne serait pas attendu d'hétérogénéité de prise en charge des patients de l'analyse selon des groupes (naïfs de traitement et prétraités), soutenant le choix de ne pas réaliser d'analyses en sous-populations dans l'évaluation économique.</p>                                                                                                                                                                                       | Aucune  |
| <p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention évaluée : ublituximab</li> <li>• Comparateurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ofatumumab ;</li> <li>– Ocrelizumab ;</li> <li>– Ponesimod ;</li> <li>– Dimethyl fumarate ;</li> <li>– Terifunomide.</li> </ul> </li> </ul> <p>L'identification des options comparées repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les recommandations de la HAS (traitements de 1<sup>ère</sup> intention de la SEP-RR) ;</li> <li>– L'utilisation des traitements en vie réelle des traitements de 1<sup>ère</sup> intention (données de l'OFSEP Observatoire Français de la Sclérose en plaques, décembre 2023).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : NA</i></p> | <p>Les comparateurs retenus dans l'analyse, à savoir les traitements de haute efficacité anti-CD20 ocrélizumab et ofatumumab, ainsi que teriflunomide, ponesimod et dimethylfumarate sont acceptables.</p> <p>Le choix de ne pas avoir retenu comme comparateurs les traitements de haute efficacité (natalizumab et fingolimod) est justifié. Effectivement ces derniers ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, pour laquelle une ASMR V a été revendiquée dans la présente demande de remboursement.</p> <p>Les immunomodulateurs (interférons et acétate de glatiramère) n'ont pas été inclus, sous l'argument que ces traitements sont majoritairement utilisés dans la prise en charge du syndrome cliniquement isolé, qu'ils sont en forte décroissance d'utilisation, et du risque d'hétérogénéité introduite dans la comparaison indirecte. Ce choix est néanmoins discutable, les interférons restant une option thérapeutique pour les patients. Selon les données OFSEP, leur recours dans la SEP-RR est de 10% environ. L'impact sur les résultats de cette exclusion n'est pas discuté ni documenté.</p> | Mineure |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <p><b>Population simulée</b> : population en intention de traiter modifiée (<i>m/TT</i>) des essais cliniques ULTIMATE I et II.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>La population simulée correspond à la population mITT des essais ULTIMATE I et II. Les patients inclus avaient une SEP RR dans 98 % des cas et une SEP SP dans 2 % des cas. 40% des patients environ avaient déjà reçus des traitements</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p>– Analyse de la représentativité : comparaison de l'âge et de la proportion de femmes avec l'article de Pierret <i>et al.</i> 2024, ayant estimé la prévalence de la SEP en France en 2021.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : répartition des scores EDSS – borne basse), - borne haute, caractéristiques de la population simulée issue de l'avis économique OCREVUS – patients naïfs, - patients pré-traités : Ublituximab reste dominé</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>pour leur maladie, majoritairement les interférons bêta et l'acétate de glatiramère. La durée moyenne depuis les 1ers symptômes est d'environ 7 ans. Bien que l'industriel n'ait pas indiqué précisément la part des patients qui ont une SEP-RR au stade précoce dans les essais cliniques ULTIMATE I et II, les patients semblent plutôt représentatifs à la population d'analyse.</p> <p>L'analyse de la représentativité de la population des essais cliniques ULTIMATE I et II à la population française susceptible d'être traitée est limitée. En effet, en raison d'un manque de données épidémiologiques, seuls l'âge et la proportion de femmes sont discutées au regard des données de la publication de Pierret <i>et al.</i> 2024.</p> <p>Bien que des analyses de sensibilité en scénario soient conduites, la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse et à la population attendue en pratique courante française est incertaine en raison d'un manque de données épidémiologiques françaises.</p> | Mineure |
| <p><b>Modèle</b> : Markov à 3 états de santé (cf. Figure 1) selon la forme de la sclérose en plaques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SEP-RR</li> <li>– SEP-SP</li> <li>– Décès</li> </ul> <p>Les états SEP-RR et SEP-SP sont subdivisés en 10 sous-états de santé en fonction de l'échelle EDSS (score de 0 à 9), caractérisant le niveau de handicap dans la SEP.</p> <p>Les patients de la cohorte initient l'analyse dans l'état SEP-RR et sont répartis entre les sous-états de santé selon le niveau de handicap (cf. section estimation des probabilités de transition).</p> <p>A l'issue de chaque cycle, peuvent intervenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une <b>évolution du handicap</b> des patients (transition entre les sous-états de santé selon l'échelle EDSS permettant une amélioration ou une dégradation du score) ;</li> <li>– une <b>évolution de la forme de la maladie</b> vers une SEP-SP (transition de SEP-RR vers SEP-SP sans retour à la forme SEP-RR possible) ;</li> <li>– le <b>décès</b> (avec un surrisque dépendant du niveau de handicap).</li> </ul> <p>L'efficacité des traitements se manifeste par le ralentissement de la progression de la maladie (modification des matrices de transitions entre états de santé et sous-états de santé, cf. méthode d'estimation des probabilités de transition).</p> | <p>D'une manière générale, la structure du modèle reflète l'évolution naturelle de la maladie, et est cohérente avec la modélisation de la SEP dans la littérature. Ainsi, le choix d'une telle structure est acceptable.</p> <p>Il est souligné, qu'à travers les transitions proposées entre sous-états de santé selon le score EDSS, l'analyse considère une possible amélioration du handicap. Ces améliorations peuvent traduire une évolution ponctuelle de l'état du patient suite par exemple à une poussée, mais ne visent pas à intégrer une réversibilité de la dégradation du handicap qui caractérise à terme l'histoire naturelle de la SEP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Réserve       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <p><b>Événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussées</b> (épisodes démyélinisants)</li> <li>– Modélisation de poussées dans les états SEP-RR et SEP-SP avec différenciation de la fréquence selon le niveau de handicap ;</li> <li>– Prise en compte d'une efficacité individuelle des traitements sur la survenue des poussées à travers la réduction de leur fréquence ;</li> <li>– Impact sur l'utilité (application de désutilité) et sur les coûts (liés à la prise en charge).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : poussées indépendantes du niveau de handicap (Tremlett et al. 2008) (9) : ublituximab reste dominé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evènements indésirables (EI)</b> : impact sur l'utilité et les coûts.</li> <li>• <b>Arrêts de traitement</b> : peuvent intervenir à chaque cycle et reposent sur les arrêts toutes causes confondues observées dans les essais cliniques.</li> <li>• <b>Séquence de traitements</b> : des séquences de traitement (DMT) sont considérées. Ces dernières sont initiées par l'un des traitements inclus comme comparateur dans l'analyse (cf. section options comparées) et supposent l'administration d'au plus deux lignes de traitement ultérieurs. La modélisation de ces séquences repose sur les principales hypothèses suivantes :</li> <li>– Chaque ligne est constituée d'un mix de traitements qui est dépendant du traitement initialement reçu</li> <li>– Arrêt définitif : <ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir du score EDSS 7, les patients arrêtent de recevoir tout traitement</li> <li>• A chaque changement de ligne, 10% des patients ne recevront pas de ligne ultérieure.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : absence de séquence de traitement, arrêt des traitements à partir du score EDSS 6, arrêt des traitements à partir du score EDSS 8 : Ublituximab reste dominé</i></p> | <p><b>Poussées</b></p> <p>La modélisation des poussées, évolutive selon le niveau de handicap qui se dégrade de manière irréversible au cours du temps est cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie. En effet, l'activité inflammatoire traduite par les poussées évolue dans le temps, tandis que le handicap des patients progresse. De plus, ce choix s'inscrit dans la continuité de la majorité des analyses menées dans la SEP (rapport de l'ICER et analyses évaluées par le CEESP et le NICE dans la SEP). Une analyse de sensibilité en scénario explore l'impact de ce choix en mobilisant une source de données (Tremlett et al. 2008) (9) qui rapporte des ARR indépendants du score EDSS. Cette analyse a un faible impact sur les résultats de l'analyse en comparaison à l'AR.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, le choix d'une modélisation des poussées selon le niveau de handicap est acceptable.</p> <p><b>Evènements indésirables (EI)</b> : une incertitude demeure sur la nature des EI modélisés (cf. section méthode d'estimation des évènements intercurrents).</p> <p><b>Séquence de traitements</b></p> <p>La considération de traitements ultérieurs (jusqu'à deux) suite à l'arrêt d'un traitement, traduisant un contrôle insuffisant de la maladie qui reste alors active, ou une toxicité inacceptable, est cohérent avec la prise en charge de la maladie et l'horizon temporel de l'analyse. Toutefois les hypothèses simplificatrices liées à leur modélisation génèrent de l'incertitude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Un arrêt définitif à partir du score EDSS 7 : l'industriel considère qu'une fois la marche perdue, le bénéfice attendu des traitements devient mineur. Comparativement à une poursuite de traitement indépendamment du niveau de handicap, l'introduction d'un arrêt définitif à partir du score EDSS 7 n'est pas en faveur du produit. Le choix du score a toutefois un impact important sur les résultats de l'analyse. Lorsqu'il est considéré que l'arrêt définitif intervient à partir du score EDSS 6, dans l'analyse de sensibilité supposant un prix revendiqué de -20%, ublituximab est dominé par extension.</li> <li>– 10% des patients ne recevront pas un nouveau traitement à chaque changement de ligne : les données de l'OFESP font état d'une proportion de 19,6% de patients atteints de SEP-RR ne recevant pas de traitement. Cette proportion n'est toutefois pas spécifique aux patients de la population d'analyse. Sur le fondement d'un avis d'expert clinicien français, une proportion de 10% de</li> </ul> | <p>Aucune</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>patients non-traités a été jugée plus réaliste par l'industriel. Ce choix a un impact important sur les résultats de l'analyse : lorsque cette proportion est réhaussé à 20%, dans l'analyse de sensibilité supposant un prix revendiqué de -20%, ublituximab est dominé par extension.</p> <p>– Considérer au plus 3 traitements consécutifs : bien que ce nombre soit cohérent avec de précédentes analyses évaluées par la CEESP dans la SEP (avis OCREVUS et KESIMPTA), une analyse de sensibilité en scénario avec au plus deux lignes de traitements n'a pas été menée par l'industriel.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| <p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de simulation : 30 ans ;</li> <li>• Cycles : 1 an, avec correction de demi-cycle ;</li> <li>• Hypothèses de modélisation :</li> </ul> <p>– L'efficacité relative des traitements est supposée maintenu dans le temps ;</p> <p>– L'arrêt de traitement selon les probabilités annuelles d'arrêt toutes causes confondues ou lorsqu'un patient évolue en SEP-SP ou lorsque son stade d'handicap EDSS <math>\geq 7</math>.</p> <p>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps.</p>                                                                                                                                      | <p>La durée de simulation de 30 ans est cohérente avec l'horizon temporel retenu en analyse de référence. La durée des cycles fixée à 1 an est acceptable, bien qu'une durée de 6 mois aurait pu être discutée au regard des données cliniques disponibles (évolution du handicap à 6 mois).</p> <p>Un maintien de l'efficacité relative des traitements tant que les patients reçoivent un traitement est appliqué sur l'ensemble de la durée de simulation. En effet, des arrêts de traitement toutes causes sont modélisés dans l'analyse, incluant ainsi des arrêts pour perte d'efficacité suivi par l'administration d'un traitement ultérieur dans 90% cas. Ainsi, bien que la proportion de patients restant sous le même traitement tout en ayant une perte d'efficacité du traitement devrait être limitée, il ne peut être exclu qu'un patient reçoive un traitement avec une efficacité sous-optimale avant qu'il ne soit arrêté.</p> <p>Des analyses de sensibilité en scénario n'ont pas été fournies en raison de la structure du modèle intégrant des séquences de traitement rendant de telles analyses plus complexes. L'absence de ces analyses ne permet pas d'apprécier l'impact de cette hypothèse incertaine sur les résultats.</p> | Aucune  |
| <p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</b></p> <p><b>Evolution naturelle de la SEP</b></p> <p><b>Evolution du handicap (dans les états SEP-RR et SEP-SP) et de la forme de la maladie (entre l'état SEP-RR et SEP-SP)</b></p> <p>– Source de données : analyse de l'ICER (<i>Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value</i> 2023) (2), dont l'estimation des probabilités de transitions reposent sur les données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des bras placebo des essais cliniques CONFIRM (18) et DEFINE (19) qui visaient à évaluer l'efficacité du dimethyl fumarate (Mauskopf <i>et al.</i> 2016) (20)</li> </ul> | <p><b>Évolution naturelle de la SEP</b></p> <p>Deux sources de données, non-spécifiques à des patients français, permettent historiquement de documenter l'évolution de l'histoire naturelle de la SEP-RR : la cohorte London Ontario et la cohorte British Colombia.</p> <p>Plus récemment, en 2016, Mauskopf <i>et al.</i> (2016) (20), ont proposé une matrice de transition entre les stades EDSS 0 à 7 de la forme SEP-RR à partir des données des bras placebo des essais CONFIRM et DEFINE. Ces données ont par ailleurs été réutilisées par la suite par l'ICER dans son rapport (cf. ci-contre). Contrairement aux matrices développées à partir de la London Ontario, la matrice de Mauskopf <i>et al.</i> permet de tenir compte d'une amélioration du handicap. Bien</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>de la cohorte London Ontario : créée en 1972 avec suivi jusqu'en 2000. Suivi annuel ou semestriel, quelle que soit l'évolution clinique. Evaluation de l'incapacité à partir du score EDSS.</li> <li>Probabilités de transition intégrées pour les patients ne recevant pas de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>Evolution du handicap SEP-RR (Mauskopf <i>et al.</i> 2016) (20) (cf. Tableau 11) : <ul style="list-style-type: none"> <li>Entre scores EDSS 0 et 7 : CONFIRM (18) et DEFINE (19)</li> <li>Entre scores EDSS 8 et 9 : London Ontario (15)</li> </ul> </li> <li>Evolution vers une forme SEP-SP : London Ontario (15) (cf. Tableau 13)</li> <li>Evolution du handicap SEP-SP : London Ontario (15) (cf. Tableau 12)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyse complémentaire : estimation de l'évolution naturelle de la maladie uniquement à partir des données de la London Ontario : ublituximab reste dominé</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité : estimation de de la matrice SEP-RR à partir des données de la British Colombia (16) : ublituximab reste dominé</i></p> <p><b>Mortalité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Source de données : étude observationnelle longitudinale de Pokorski <i>et al.</i> 1997 (17) menée sur 6 727 patients du registre danois de la sclérose en plaques (SEP) dont l'objectif était d'évaluer la mortalité à long terme des patients atteints de SEP comparée à la population générale.</li> <li>Sur-risques de surmortalité intégrés présentés dans le Tableau 14.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : estimation à partir de l'étude de Sadovnik <i>et al.</i> (1992) : ublituximab reste dominé</i></p> <p><b>Efficacité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Essais cliniques pivots d'ublituximab : ULTIMATE I et II :</b></li> <li>Objectif : démontrer la supériorité d'ublituximab par rapport au tériflunomide, en termes de réduction du taux annualisé de poussées (ARR) chez des patients atteints de SEP-R</li> <li>Type d'études : études de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus tériflunomide</li> <li>Critère de jugement principal : taux annualisé de poussées dans la population mITT</li> <li>3<sup>e</sup> critère de jugement secondaire : délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDP3) (analyse poolée des deux études) : la non-</li> </ul> | <p>qu'une telle amélioration puisse s'observer, le recul et la représentativité de la matrice de Mauskopf <i>et al.</i> (2016) (20), comparativement aux cohortes historiques n'ont pas été discutés (suivi plus court que la London Ontario de 16 années).</p> <p>Le choix de modéliser une amélioration du handicap dans l'état SEP-RR, tout en limitant le nombre de sources de données mobilisées pour documenter l'histoire naturelle de la maladie, a conduit l'industriel à privilégier le recours conjoint aux données de Mauskopf <i>et al.</i> (2016) (20) et de la London Ontario.</p> <p>Ce choix est accompagné d'une analyse complémentaire se fondant uniquement sur les données de la London Ontario, et sur une analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données de la British Colombia dans l'état SEP-RR.</p> <p><b>Au regard des arguments développés et des analyses de sensibilité produites le choix des sources de données retenues en analyse de référence est acceptable.</b> Une incertitude demeure toutefois quant à la capacité de ces matrices à retranscrire l'évolution actuelle attendue de la maladie sans traitement.</p> <p><b>Mortalité</b></p> <p>Deux sources de données ont été identifiées pour estimer la mortalité liée à la maladie dans l'analyse : Pokorski <i>et al.</i> (1997) (17) et Sadovnik <i>et al.</i> (1992). Ces dernières ne sont pas spécifiques à la France.</p> <p>L'industriel a favorisé les données de l'étude de Pokorski <i>et al.</i> (1997) (17), du fait de sa date de publication, de sa taille d'échantillon, et de sa période d'observation. Bien qu'apparaissant moins pertinente sur la base de ces critères, l'étude de Sadovnik <i>et al.</i> (1992) repose sur la cohorte London Ontario, quant à elle mobilisée par ailleurs dans la présente analyse. Utiliser la cohorte London Ontario aurait permis de privilégier une homogénéité des sources de données. L'étude de Sadovnik <i>et al.</i> (1992) a été mobilisée dans une analyse de sensibilité en scénario. Comparativement à l'AR, l'impact sur les résultats de l'analyse est marginal.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, le choix de Pokorski <i>et al.</i> (1997) (17) est acceptable. La transposabilité des surrisques estimés auprès de la population générale danoise sur une période antérieure aux années 2000, aux patients de l'analyse constitue néanmoins une source d'incertitude.</p> |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Réserve        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <p>significativité de ce critère a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Critères de jugement exploratoires : notamment le délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 24 semaines (CDP6) (analyse poolée des deux études)</li> </ul> <p>Les résultats cliniques de ces essais cliniques sont présentés dans le [Complément C, paragraphe Estimation des probabilités de transition]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Application d'une efficacité sur deux critères d'évaluation cliniques, à savoir la diminution du taux annualisé des poussées (ARR) et la réduction de la progression du handicap à 24 semaines (CDP6). Des HR des traitements par rapport au placebo ont été estimés pour l'évolution du handicap (la progression dans le modèle, CDP6 <b>Tableau 15</b>) et le taux annuel de poussées (<b>Tableau 15</b>).</li> <li>– Les probabilités de transition sont transformées en taux, auxquels sont appliqués des HR puis ces taux sont retransformés en probabilités de transition.</li> <li>– Source de données : comparaison indirecte de type méta-analyse en réseau (MAR) de Samjoo <i>et al.</i> (2022) (8) issue de la littérature, (deux autres MAR ont été décrites, à savoir celle de l'ICER <i>dans rapport son Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value</i> (2023) et une MAR menée par l'industriel). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revue systématique de la littérature conduite (41 essais cliniques inclus)</li> <li>• Des analyses de biais, de l'hétérogénéité et de l'inconsistance ont été réalisées</li> </ul> </li> <li>– Des modèles bayésiens à effets aléatoires ont été retenus pour l'analyse des critères d'intérêt, à savoir l'ARR, les CDP3 et 6.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : Efficacité reposant sur le critère de progression du handicap à 3 mois CDP3 (MAR issue de l'ICER) ; Efficacité reposant sur le critère de progression du handicap à 6 mois CDP3 (MAR issue de l'ICER), Efficacité reposant sur le critère de progression du handicap à 3 mois CDP3 (MAR de Samjoo 2022) (8) : ublituximab reste dominé.</i></p> | <p><b>Efficacité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Des éléments de justification sur la robustesse des estimations sont développés dans le rapport technique quant au choix entre les deux MAR identifiées. En AR, le choix de privilégier la MAR de Samjoo <i>et al.</i> (2022), par rapport à celle développée par l'ICER, semble avoir principalement reposé sur le choix d'intégrer une efficacité propre pour la cladribine, traitement ultérieur considéré dans l'analyse en 3<sup>e</sup> intention. Ce critère n'est pas suffisant pour justifier le choix de la source de données mobilisée en analyse de référence. Une analyse de sensibilité en scénario est menée avec les données de la MAR menée par l'ICER.</li> <li>– Un modèle à effets aléatoires avec inférence bayésienne a été réalisé par Samjoo <i>et al.</i> 2022 (8). Il ne peut être exclu que l'hétérogénéité constatée notamment au regard des schémas d'étude (double aveugle et quelques essais en ouvert/simple aveugle), des définitions de critères de jugement (avec ou sans augmentation du score EDSS), des périodes d'inclusion (large période d'inclusion), et des critères d'inclusion, remette en cause l'hypothèse de transitivity.</li> <li>– Au-delà des limites méthodologiques de cette MAR, questionnant la robustesse de ses estimations, une différence statistiquement significative sur la réduction du taux de poussées est observée entre ublituximab et le placebo, mais pas sur le délai de progression du handicap à 6 mois, critère clinique sur lequel repose principalement la modélisation en analyse de référence. Ce résultat est cohérent avec les essais cliniques ULTIMATE I et II dans lesquels il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative versus tériflunomide sur le délai d'apparition d'une progression du handicap à 12 et à 24 semaines. La progression du handicap à 24 semaines (CDP6) (critère exploratoire), a rapporté, à titre indicatif, un HR de 0,657 [0,358 ; 1,205] d'ublituximab vs. tériflunomide tandis que la méta-analyse Samjoo <i>et al.</i> 2022 (8). a estimé un HR de 0,52 [0,25 ; 1,08] versus placebo. Ces résultats n'ont pas été discuté par l'industriel.</li> </ul> <p><b>Dans la modélisation, cela revient à considérer et intégrer un effet de l'ublituximab sur l'évolution du handicap alors qu'un tel bénéfice n'a pas été démontré dans les essais cliniques ULTIMATE I et II sur le délai d'apparition d'une progression du handicap.</b> Cette approche est particulièrement problématique car l'analyse repose principalement sur la différenciation des traitements en fonction de leur impact sur l'évolution du handicap.</p> | <p>Majeure</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>De plus, pour la majorité des traitements, des différences statistiquement significatives sont rapportées dans la MAR de Samjoo <i>et al.</i> 2022 (8) sur l'évolution du handicap, notamment pour ocrelizumab et ponesimod qui encadrent ublituximab sur la frontière d'efficience dans l'analyse de sensibilité en scénario considérant une baisse de prix de 20%.</p> <p>– De plus, des analyses de sensibilité en scénario retenant des variations des bornes des IC95% de l'ensemble des produits pour le CDP6 conduisent à modifier la frontière d'efficience. Retenir les bornes basses des IC place ublituximab sur la frontière d'efficience, avec un RDCR de 203 692 €/QALY par rapport à ocrelizumab ; tandis qu'avec les bornes hautes des IC, ponesimod, ocrelizumab et ublituximab sont strictement dominés. Compte-tenu de l'absence de démonstration d'un effet sur la progression du handicap, une analyse faisant varier, toutes choses égales par ailleurs le HR intégré d'ublituximab versus placebo dans son IC95% aurait dû être menée.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |
| <p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussées</b></li> </ul> <p>– Source de données : analyse de l'ICER (Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value 2023), dont l'estimation des probabilités de transitions reposent sur les données : de l'étude de Patzold <i>et al.</i> (1982).</p> <p>– Taux annualisés de poussées (ARR) intégrés pour les patients ne recevant pas de traitement (cf. Tableau 16).</p> <p>– Efficacité des traitements sur les poussées : cf. section méthode d'estimation des probabilités de transition (paragraphe efficacité des traitements).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : ARR documentés par Tremlett et al. 2008(9) : ublituximab reste dominé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evènements indésirables (EI)</b></li> </ul> <p>EI modélisés et fréquences intégrées : cf. Tableau 17.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Arrêt de traitement</b></li> </ul> <p>Estimation de taux d'arrêts par cycle à partir des arrêts toutes causes confondues issus des essais cliniques des traitements (cf. Tableau 18).</p> <p><i>Analyse de sensibilité : estimation à partir des arrêts pour toxicité intolérable issus des essais cliniques : Ublituximab reste dominé</i></p> | <p><b>Poussées</b></p> <p>Le choix de l'étude de Patzold <i>et al.</i> (1982), permettant de documenter des taux de poussées selon le score de handicap et la forme de la maladie, est cohérent avec les choix de modélisation formulés (cf. section événements intercurrents). La disponibilité de données plus récente, compatibles avec les choix de modélisation formulés, n'a toutefois pas été discutée par l'industriel.</p> <p>La MAR de Samjoo <i>et al.</i> (2022) (8) soulève les limites méthodologiques décrites à la section précédente, introduisant de l'incertitude dans l'estimation de l'efficacité comparative des traitements sur les ARR.</p> <p><b>Evènements indésirables (EI)</b></p> <p>La description par l'industriel des méthodes d'identification des EI et de l'estimation de leur fréquence est confuse. Il semble que l'identification des EI repose sur l'avis de la CEESP relatif à ocrelizumab (identification des EI dont l'incidence était ≥5% sur la période de 96 semaines des essais OPERA I &amp; II ainsi que tous les EI graves &gt;1%). L'estimation de la fréquence des événements semble quant à elle reposer sur l'avis du NICE relatif au daclizumab et des essais cliniques portant sur les traitements inclus.</p> <p>Les méthodes d'identification et d'estimation des EI et leur description confuse dans le rapport technique ne permettent pas de garantir que les événements</p> | <p>Importante</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Séquence de traitements</b></li> <li>– Détermination des séquences de mix de traitements à partir des recommandations de prise en charge de la HAS et de l'avis du Pr. De Sèze.</li> <li>● Traitements subséquents considérés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> lignes : natalizumab, fingolimod, ponesimod, ublituximab, ofatumumab, ocrelizumab,</li> <li>- 3<sup>e</sup> ligne uniquement : cladribine, DMF, teriflunomide.</li> </ul> </li> <li>● Hypothèses : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un patient qui reçoit un anti-CD20 en traitement 1 recevra un immunomodulateur de 2<sup>e</sup> génération en traitement 2 à parts égales, puis fingolimod ou natalizumab à parts égales en traitement 3 ;</li> <li>- Un patient qui reçoit un immunomodulateur de 2<sup>e</sup> génération en traitement 1 recevra un anti-CD20 en traitement 2 à parts égales, puis fingolimod ou natalizumab à parts égales en traitement 3 ;</li> <li>- Un patient recevant un immunomodulateur de 1<sup>e</sup> génération recevra à parts égales soit un anti-CD20 soit un immunomodulateur de 2<sup>e</sup> génération en traitement 2 et soit un anti-CD20, soit un immunomodulateur de 2<sup>e</sup> génération, soit natalizumab, soit fingolimod à parts égales en traitement 3.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : séquences alternatives sans cladribine : Ublituximab reste dominé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intégration des séquences de mix de traitements (Tableau 19 et Tableau 20) : calcul d'une moyenne pondérée tenant compte de la fréquence de chaque traitement pour évaluer l'efficacité, les coûts et les utilités de ces séquences.</li> </ul> | <p>modélisés reflètent les profils de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs.</p> <p><b>Arrêt de traitement</b></p> <p>L'estimation des arrêts de traitements est acceptable.</p> <p><b>Séquence de traitements</b></p> <p>Le choix des traitements constitutifs des lignes ultérieurs et l'estimation des transitions entre les lignes sont décrites par l'industriel. En l'absence de données spécifiques permettant de documenter les séquences de prises en charge en vie réelle, des hypothèses ont été formulées sur la base notamment de l'avis d'un expert clinicien.</p> <p>En particulier, le choix d'inclure la cladribine en 3<sup>e</sup> ligne sur le fondement d'un avis d'expert uniquement pose problème. En effet, le choix de la source de données mobilisée en analyse de référence pour documenter l'efficacité comparative des traitements de l'analyse a été conditionné par l'intégration de la cladribine dans les traitements ultérieurs (cf. section méthode d'estimation des probabilités de transition).</p> <p>De plus, la considération de mix de traitements et des hypothèses formulées, conduit à ce que pour un traitement de 1<sup>e</sup> ligne donné, ce même traitement puisse faire partie du mix de traitement considéré en 3<sup>e</sup> ligne (par exemple : ublituximab, ponesimod).</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la détermination des séquences, consécutives aux traitements de première ligne constituant les options comparées de l'analyse, ne repose pas sur une méthode robuste et constitue une source d'incertitude.</p> | <p>Importante</p> |
| <p><b>Validation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vérification technique : contrôle qualité du modèle, avec une vérification de la concordance avec les données et hypothèses françaises dans le modèle Excel, et test des valeurs extrêmes ;</li> <li>– Validation interne : analyse de la cohérence des résultats modélisés avec les données d'efficacité ;</li> <li>– Validation externe : NA ;</li> <li>– Validation croisée : comparaison des résultats de santé (années de vie et QALY) issus du modèle aux analyses des avis économiques de la CEESP relatifs à OCREVUS et KESIMPTA.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'apport informatif de l'exercice de validation interne mené est limité.</li> <li>– L'exercice de validation externe réalisé par l'industriel s'apparente à un exercice de validation croisée. Aucun exercice de validation externe n'a pu être fourni en raison du manque de données épidémiologiques disponibles dans l'indication. La validation croisée souligne des valeurs cohérentes (AV et QALY) avec de précédentes analyses économiques portant sur traitements précédemment évalués. Ces comparaisons sont toutefois à lire avec prudence.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Aucune</p>     |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|----------------------|---------|
|-------------------------------------|----------------------|---------|

## Estimation de l'utilité

### • Sources de données

- Absence de recueil de la qualité de vie via des questionnaires génériques EQ-5D dans les essais cliniques ULTIMATE I et II ;
- Données relatives aux scores EDSS : recours à une source de données issue de la littérature, à savoir l'étude de Lebrun-Fresnay *et al.* 2017 (4) (étude rétrospective transversale conduite dans 16 pays) dont la France, questionnaire EQ-5D-3L valorisation par l'algorithme français ;
- Données relatives aux poussées : recours à une source de données issue de la littérature, à savoir l'étude de Kobelt *et al.* 2009 (13) ;
- Données relatives aux EI : recours aux sources de données utilisées dans l'avis économique HAS d'ocrelizumab (14)

### • Scores d'utilité introduits dans le modèle

- Application de scores d'utilité selon le stade du handicap (score EDSS) et indépendamment de la forme de SEP et des traitements reçus ;
- Application d'une perte de qualité de vie liée aux poussées et selon le stade EDSS prenant en compte une durée moyenne de poussée de 46 jours ;
- Hypothèse d'une qualité de vie pour un score EDSS de 8 équivalente pour un score EDSS 9.

### Scores d'utilité de l'analyse de référence introduits dans le modèle

| Score EDSS | Scores d'utilité des états de santé (Lebrun-Fresnay et al 2017) (4) | Désutilités liées aux poussées (Kobelt 2009) (13) |
|------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 0          | 0,90                                                                | 0,038                                             |
| 1          | 0,76                                                                | 0,038                                             |
| 2          | 0,71                                                                | 0,038                                             |
| 3          | 0,63                                                                | 0,038                                             |
| 4          | 0,52                                                                | 0,038                                             |
| 5          | 0,47                                                                | 0,01                                              |
| 6          | 0,34                                                                | 0,01                                              |

- L'industriel justifie le fait de ne pas avoir recueilli de données de qualité de vie EQ-5D par stade EDSS dans les essais cliniques ULTIMATE I et II, dans la mesure où les patients n'étaient pas distribués dans l'ensemble des stades EDSS. Effectivement, la majorité des patients étaient répartis à l'initiation entre des stades EDSS 1 à 5 et il n'y avait pas de patients dans les stades EDSS 7 à 9.

L'industriel choisit ainsi de recourir à des données de la littérature. Le choix de la publication de Lebrun-Fresnay et al 2017 permet de disposer de données valorisées selon les préférences de la population française. L'ensemble des patients de l'étude ne sont pas atteints d'une forme de SEP RR (61% des patients ont une SEP-RR). Cela suppose que la qualité de vie soit indépendante de la forme de la SEP dans ce contexte. Cette étude, dont l'approche est transversale ne permettant par conséquent pas un suivi longitudinal des patients, engendre notamment les limites suivantes :

- De plus, l'effectif des patients ayant un stade EDSS 7-8 est faible (n=47, 9,6% des patients). De plus, le taux de remplissage des questionnaires par stade EDSS n'est pas renseigné, ne permettant notamment pas d'évaluer la robustesse de l'estimation des scores d'utilités.
- La majorité des patients (78%) est sous traitement lorsque la qualité de vie de vie est évaluée, pouvant intégrer les pertes de qualité de vie liée à la toxicité des traitements. Des désutilités liées aux EI sont ensuite appliquées provenant de l'avis économique d'OCREVUS.
- Enfin, il est rapporté dans cette étude « *Relapses in the preceding 3 months were reported by 72 patients (15%) of which 58% occurred in the past month (Table 1). However, 82 patients (17%) were unsure whether they had a relapse or not, and 10 patients (2%) did not answer* ». En effet, pour certains patients, la qualité de vie par stade EDSS estimée est susceptible d'intégrer des patients ayant des symptômes de poussées, compte tenu de la durée moyenne d'une poussée. Il ne peut ainsi être exclu un risque de double comptage avec la prise en compte des poussées, à travers l'application d'une perte de la qualité de vie liée aux poussées.

L'hypothèse d'équivalence des scores d'utilité entre les stades 8 et 9 est testée dans des scénarios alternatifs, montrent un faible impact sur les résultats de l'analyse.

Importante

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |      | Analyse critique SEM | Réserve |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------|---------|
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,26 | 0,01 |                      |         |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,17 | 0,01 |                      |         |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,17 | 0,38 |                      |         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Désutilités liées aux EI</li> <li>– Source : avis économique de la CEESP relatif à OCREVUS.</li> </ul> <p>Les désutilités liées aux EI sont décrites dans le [Complément C].</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Extrapolation linéaire des utilités des scores EDSS 0 à 8 pour le score EDSS 9 ; Extrapolation linéaire des utilités des scores EDSS 7 à 8 pour le score EDSS 9 : Ublituximab reste dominé</i></p> |      |      |                      |         |

### Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros<sub>2023</sub> selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE

#### Coûts liés à la prise en charge de la maladie

- Par stade EDSS : à partir de l'avis de la CEESP relatif à OCREVUS (2018) (14), dont l'estimation des coûts a reposé sur les données de
  - Kobelt *et al.* (2009) (13) estimant les coûts liés aux soins hospitaliers, aux soins ambulatoires, aux tests, médicaments autres que modificateurs de la maladie (DMT), investissements nécessaires par rapport à l'évolution du handicap et services, selon une perspective assurance maladie ;
  - Van Hille *et al.* (2017) (6) estimant les restes à charge des patients
- Prise en charge des poussées : estimation de coûts selon des classes de scores EDSS à partir de l'étude de Lebrun-Fresnay *et al.* 2017.

#### Coûts liés aux traitements

- Acquisition : Valorisation des prix PPTTC par le journal officiel pour les produits facturés en sus et par la base des médicaments et informations tarifaires (BdM\_IT). Posologies dérivées des RCP avec hypothèse de partage des reliquats et observance de 100%.
- Administration :
  - traitements par voie IV : administration en HDJ, valorisation par les tarifs du GHM « chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances ».

D'une manière générale, la description l'identification et la mesure des ressources consommées sont décrites et leur valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations de la HAS (1). En revanche :

- Il n'est pas exclu que certaines des ressources identifiées par Kobelt *et al.* (2009) (13), dans la prise en charge de la maladie, se recoupent avec les ressources consommées pour la prise en charge des poussées, documentées par l'étude de Lebrun-Fresnay *et al.* 2017 (4) et avec les ressources liées au suivi médical des traitements. Mis à part des variations univariées de +/- 20% des coûts intégrés par poste, l'industriel n'a pas conduit d'analyse de sensibilité excluant les postes de coûts à risque de double comptage.
- La méthode d'estimation des restes à charge pour les patients liés à la prise en charge de la maladie est à prendre avec précaution. Une analyse de sensibilité en scénario excluant ces coûts montre toutefois un faible impact sur les résultats de l'analyse.

Importante

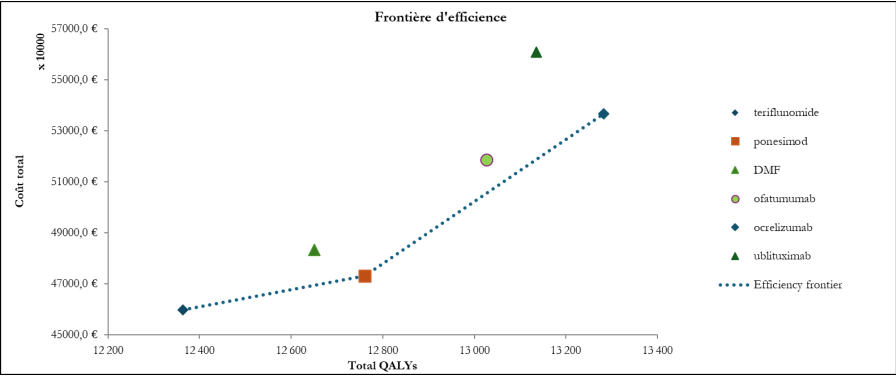
| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réserve |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitements par voie SC ou IM : administration à domicile pouvant être effectuée par une infirmière à domicile. Valorisation le cas échéant via les tarifs de l'Assurance Maladie (AM).</li> <li>– Suivi médical lié aux traitements : identification des ressources consommées par les RCP des médicaments, le guide de prescription pour prise en charge des patients traités par natalizumab, et l'avis de la CEESP relatif à OCREVUS. Valorisation des actes biologiques par la TNB, des actes techniques par le tarif de l'AM et des consultations par les données Ameli relative à l'activité totale des médecins.</li> <li>– Prise en charge des EI (hypothèse d'une prise en charge hospitalière) après identification de codes CIM-10 et séjours associés, valorisation via les tarifs 2024, sauf pour l'EI « réaction liée à la perfusion » valorisé via l'ENC 2019.</li> </ul> <p><b>Coûts liés aux transports sanitaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Transports sanitaires (A/R) associés aux hospitalisations. Valorisation via le rapport de la Commission des Affaires Sociales publié en 2022.</li> </ul> <p><b>Coûts liés à la prise en charge de la fin de vie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Répartition des lieux de décès selon les statistiques d'état civil de décès de l'INSEE 2021. Valorisation des décès survenant à l'hôpital via les tarifs 2024 après identification de codes CIM-10 et séjours associés.</li> </ul> <p>Les coûts intégrés sont présentés dans le Tableau 25.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : coûts intégrés +/-20% par stade EDSS, par poussées, liés à l'administration des traitements, liés à la prise en charge des EI, non-considération des restes à charge issus de Van Hille (6) : ublituximab reste dominé</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |
| <p><b>Exploration de l'incertitude</b></p> <p><b>Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (notamment efficacité sur le handicap et sur les ARR) sinon variations arbitraires de <math>\pm 20\%</math>.</li> <li>– Variables intégrées (liste complète présentée en complément C) : caractéristiques de la population simulée (âge, sexe, répartition EDSS à l'initiation, taux annualisés de poussées, surrisques de mortalité, efficacité sur le handicap et sur les ARR, taux d'arrêt et de retraitement, EI coefficient de variation de la fréquence, scores d'utilité et désutilités, coûts liés à aux traitements, à la prise en charge de la maladie, aux EI et à la fin de vie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>D'une manière générale, les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont présentées.</p> <p>Les analyses de sensibilité en scénario montrent que, mis à part une baisse de prix de 20% d'ublituximab, et retenir les bornes basses des IC95% de l'ensemble des traitements dans la méta-analyse, la stratégie de traitement initiée par ublituximab reste dominée.</p> <p>Au regard de la courbe d'acceptabilité multi-options, le traitement évalué ublituximab ne maximise jamais le bénéfice net. Au prix de -20%, le traitement</p> | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Analyse critique SEM                                                                                                       | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><b>Analyses de sensibilité en scenario déterministes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sur des hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> (détails présentés en complément et ci-avant) : horizon temporel, taux d'actualisation, caractéristiques de la population simulée, séquences de traitements, taux de retraitement, score EDSS arrêt de traitement, matrice transition évolution naturelle de la maladie, taux ARR, surrisques mortalités, source de données efficacité comparative, taux d'arrêts, modélisation des EI, hypothèses estimation et variations +/-20% des scores d'utilités des états de santé, source de données et variations +/-20% désutilité poussées, modélisation et estimation désutilités EI, variations +/-20% coûts liés à aux traitements, à la prise en charge de la maladie, aux EI et à la fin de vie .</li> <li>– Prix d'acquisition d'ublituximab : ■■■ %, ■■■ et ■■■ %.</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste complète en Complément C)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo</li> <li>– Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bêta : sexe, taux de retraitement, taux d'arrêt ;</li> <li>• Gamma : désutilités, paramètres de coûts ;</li> <li>• Log-normale : âge à l'initiation du modèle, taux annualisés de poussés, sur-risque de mortalité, efficacité sur le handicap et sur les ARR.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les distributions associées aux utilités et désutilités sont décrites dans le [Complément C].</p> | <p>ublituximab maximise le bénéfice net uniquement pour une disposition à payer entre 127 200€/QALY et 188 800 €/QALY.</p> |         |

## 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

| Résultats de l'analyse de référence |                   |        |        |                           |                           | Analyse probabiliste associée                                                                                                                                                                                                      |  |
|-------------------------------------|-------------------|--------|--------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Résultats de l'analyse de référence |                   |        |        |                           |                           | Courbe d'acceptabilité multi-options                                                                                                                                                                                               |  |
| Interven-<br>tions                  | Coûts to-<br>taux | AV     | QALY   | RDCR - ACE                | RDCR - ACU                | <p>Ublituximab représente la stratégie la plus coût-efficace dans 10% des simulations à partir d'une propension à payer de 196 000 €/QALY. Il ne maximise jamais le bénéfice net.</p>                                              |  |
| terifluno-<br>mide                  | 459 808<br>372 €  | 20 536 | 12 363 | NA                        | NA                        |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| ponesimod                           | 473 130<br>326 €  | 20 574 | 12 760 | 346 963 €                 | 33 510 €                  |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| DMF                                 | 483 383<br>397 €  | 20 565 | 12 650 | Dominé stricte-<br>ment   | Dominé stricte-<br>ment   |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| ofatumumab                          | 518 678<br>732 €  | 20 600 | 13 026 | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| ocrelizumab                         | 536 827<br>307 €  | 20 621 | 13 282 | 1 363 908 €               | 122 193 €                 |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| ublituximab                         | 560 938<br>319 €  | 20 608 | 13 135 | Dominé stricte-<br>ment   | Dominé stricte-<br>ment   |                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| Frontière d'efficience              |                   |        |        |                           |                           | <p>La frontière d'efficience est constituée de 3 traitements : teriflunomide, ponesimod et ocrelizumab. Tous les autres traitements sont dominés strictement (DMF et ublituximab) ou par extension (fingolimod et ofatumumab).</p> |  |



Variation du RDCR en fonction du prix

3 variations du prix d’ublituximab ont été testées  
Le détail des résultats sur le prix d’ublituximab est fourni dans le [Complément C]

| Analyse principale : 122 193€/QALYd’ocrelizumab versus ponésimod | Frontière d’efficience                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prix d’ublituximab █ %                                           | La frontière d’efficience est inchangée, composée de teriflunomide, ponésimod et ocrelizumab             |
| Prix d’ublituximab █ %                                           | La frontière d’efficience est inchangée, composée de teriflunomide, ponésimod et ocrelizumab             |
| Prix d’ublituximab █ %                                           | La frontière d’efficience est modifiée, composée de teriflunomide, ponésimod, ocrelizumab et ublituximab |

Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres

Dans la mesure où le traitement ublituximab est strictement dominé quel que soit les variations des paramètres testés, aucune analyse de sensibilité déterministe retenant une comparaison 2 à 2 n’a été fournie.

Analyses de sensibilité en scénario

Unique scénario positionnant ublituximab sur la frontière d'efficacité. L'ensemble des scénarios sont rapportés dans le [Complément C]

| Analyse principale<br>RDCR €/QALY                                                      |               |               |        |        |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
|                                                                                        | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
| Méta-analyse de Samjoo 2022 (8) (CDP-6 pour le handicap) : IC à 95% borne inférieure : | teriflunomide | 436 799 750 € | 20 634 | 13 529 | NA                   | NA                   |
|                                                                                        | ponesimod     | 447 499 176 € | 20 676 | 14 058 | 255 421 €            | 20 219 €             |
|                                                                                        | DMF           | 461 968 153 € | 20 654 | 13 758 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|                                                                                        | ofatumumab    | 496 790 164 € | 20 680 | 14 100 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|                                                                                        | ocrelizumab   | 514 311 979 € | 20 701 | 14 402 | 2 667 453 €          | 194 217 €            |
|                                                                                        | ublituximab   | 535 076 892 € | 20 707 | 14 504 | 3 463 218 €          | 203 692 €            |

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                              |               |                 |                                                         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                  |               |                 |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| Estimer l'impact budgétaire pour l'assurance maladie de la mise à disposition de BRIUMVI aux patients atteints de SEP-RR active à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. |               |                 |                                                         | <p>L'objectif formulé est cohérent avec la demande d'inscription et avec l'indication faisant l'objet d'une revendication d'ASMR III.</p> <p>Il est souligné que, contrairement à l'analyse de l'efficacité, l'analyse d'impact budgétaire se focalise sur l'impact de la mise à disposition d'ublituximab dans la prise en charge de première intention de l'indication (pas de séquences de traitement considérées).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Aucune  |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                        |               |                 |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire (AMO).                                                                                                                                                        |               |                 |                                                         | Conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |
| <b>Horizon temporel</b> : 5 ans                                                                                                                                                                                  |               |                 |                                                         | Le choix d'un horizon temporel de 5 ans n'a pas été justifié par l'industriel. Néanmoins, cette durée s'avère acceptable notamment au regard des hypothèses relatives au rythme de diffusion d'ublituximab sur le marché. Une analyse de sensibilité en scénario à 3 ans aurait pu être fournie au regard de l'infléchissement observé de la dynamique de prise de marché du produit évalué.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Aucune  |
| <b>Population d'analyse</b> : les patients atteints d'une SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.                                                                |               |                 |                                                         | La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, ce qui est acceptable.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Aucune  |
| <b>Population cible</b><br>Méthode d'estimation et sources de données                                                                                                                                            |               |                 |                                                         | <p>L'estimation de l'effectif de la population cible est décrite par l'industriel. Le recours aux données de l'OFSEP est pertinent, et les données sont cohérentes avec celles de l'avis de la CT relatif à BRIUMVI (2025) qui porte sur l'ensemble de la population demandée au remboursement.</p> <p>L'industriel précise qu'afin de cibler les patients présentant une SEP-RR active au stade précoce, la population de l'analyse d'impact budgétaire peut être réduite à 31 000 patients en ne retenant que les 58,3% des patients présentant une SEP-RR. Toutefois, parmi la population des patients atteints de RR active ou très active, la proportion de patients à un stade précoce, correspondant à l'ASMR III revendiquée, n'est pas clairement précisée.</p> | Aucune  |
|                                                                                                                                                                                                                  | <b>Valeur</b> | <b>Effectif</b> | <b>Source</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <b>SEP</b>                                                                                                                                                                                                       | 143/100 000   | 96 400          | Patients ALD 30 (données Medic'AM 2017)                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <b>Forme RR</b>                                                                                                                                                                                                  | 55,2%         | 53 200          | Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
| <b>Forme active ou très active</b>                                                                                                                                                                               | 58,3%         | 31 023          |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Réserve |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | L'industriel ne considère pas d'accroissement de la population cible au cours de l'analyse. Il considère toutefois qu'au cours du temps de nouveaux patients incidents intègrent la population cible, et que ces dernières compensent les patients décédés (cf. section modèle de l'AIB).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
| <p><b>Scénarios comparés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scénario « sans ublituximab », dans lequel les patients peuvent être pris en charge par ponesimod, DMF, teriflunomide, ofatumumab, ocrelizumab, ou ne pas recevoir de traitement.</li> <li>– Scénario « avec ublituximab », dans lequel les patients peuvent être pris en charge par ponesimod, DMF, teriflunomide, ublituximab, ofatumumab, ocrelizumab, ou ne pas recevoir de traitement.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Les scénarios considérés sont cohérents avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>Les options thérapeutiques considérées sont similaires à celles retenues comme comparateurs de l'analyse de l'efficacité dans le traitement de la SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire en première intention. Leur identification et leur sélection font l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, en particulier concernant l'absence d'inclusion des traitements immunomodulateurs (interférons et acétate de glutamère) à l'analyse, dont l'utilisation parmi les patients SEP-RR serait d'environ 10%.</p> <p>En pratique courante, et conformément aux recommandations, après interruption d'un traitement de première intention, les patients peuvent recevoir un traitement de deuxième intention dont le natalizumab et le fingolimod. Ces derniers ne sont pas inclus à la présente analyse. En effet, les séquences de traitement n'ont pas été incluses, contrairement à l'analyse de l'efficacité, ce qui pourrait limiter l'interprétation des résultats de l'analyse. Une probabilité d'arrêt de traitement toutes causes est appliquée annuellement, sans modéliser de traitements ultérieurs.</p> | Mineure |
| <b>Parts de marché et population rejointe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |
| <p>L'estimation des parts de marché par l'industriel repose sur les éléments et hypothèses suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 10% des patients ne reçoivent pas de traitement médicamenteux ;</li> <li>– Dans le scénario « sans ublituximab », estimation de la répartition des parts de marché entre les produits à partir données du GERS ville et hôpital 2023 et 2024 et d'hypothèses ;</li> <li>– Hypothèse d'un positionnement d'ublituximab en alternative à ocrelizumab du fait de leur mécanisme d'action et de leur mode d'administration en IV identiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• substitution exclusive et progressive.</li> <li>• dynamique de pénétration calquée sur celle d'ofatumumab dont la mise à disposition des patients avait été une alternative à la prescription d'ocrelizumab</li> </ul> </li> </ul> | <p>Les hypothèses sous-jacentes à l'estimation des effectifs des populations rejointes ont été décrites par l'industriel et soulèvent les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La proportion de patients ne recevant pas de traitement constitue une source d'incertitude. Les données de l'OFESP font état d'une proportion de 19,6% de patients atteints de SEP-RR ne recevant pas de traitement, mais le nombre élevé de patients traités observés par le GERS ont conduit l'industriel à supposer une proportion de 10%. Ces données (OFSEP et GERS) ne portent toutefois pas spécifiquement sur les patients atteints d'une SEP-RR à un stade précoce. Lorsque 20% des patients ne reçoivent pas de traitement, le montant de l'impact budgétaire augmente de 11% en comparaison à l'analyse de référence.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |         |         |         |         | Analyse critique SEM | Réserve |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------------------|---------|
| Tableau 6. Parts de marché annuelles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |         |         |         |         |                      |         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |                      |         |
| Scénario « sans ublituximab »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |         |         |         |                      |         |
| ofatumumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |         |         |         |         |                      |         |
| ocrelizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |         |         |         |         |                      |         |
| ponesimod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3,72%   | 3,72%   | 3,72%   | 3,72%   | 3,72%   |                      |         |
| DMF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   |                      |         |
| Teriflunomide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   |                      |         |
| Scénario « avec ublituximab »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |         |         |         |                      |         |
| ublituximab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |         |         |         |         |                      |         |
| ofatumumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |         |         |         |         |                      |         |
| ocrelizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |         |         |         |         |                      |         |
| ponesimod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3,7%    | 3,7%    | 3,7%    | 3,7%    | 3,7%    |                      |         |
| DMF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   | 10,8%   |                      |         |
| Teriflunomide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   | 17,6%   |                      |         |
| Analyses de sensibilité : scénario pénétration du marché par ublituximab pessimiste : (IB -37,5%), scénario pénétration du marché par ublituximab optimiste : (IB +24%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |         |         |         |         |                      |         |
| – La dynamique de pénétration du marché par ublituximab<br>Cette dernière semble cohérente compte tenu de la classe thérapeutique et du mode d'administration similaires des deux médicaments. Une incertitude demeure toutefois s'agissant du rythme de pénétration d'ublituximab sur le marché. Une prise de marché maximum d'environ  est considérée en année 5 en AR. Des analyses de sensibilité en scénario explorent des dynamiques de prise de marché plus pessimiste ( à 5 ans) et plus optimiste ( à 5 ans) : ces dernières conduisent respectivement à une diminution du montant de l'impact budgétaire de 37,5% et à une augmentation de 24%, en comparaison à l'analyse de référence. |         |         |         |         |         |                      |         |

### Modèle de l'AIB

Modèle de cohorte ouverte avec population prévalente.

Le modèle permet :

- La prise en compte d'arrêts de traitement annuels toutes causes ;
- La prise en compte d'une mortalité annuelle spécifique à la pathologie ;
- La distinction des patients selon l'année d'initiation des traitements.

La structure proposée par l'industriel est insuffisamment décrite et discutée par l'industriel. Le modèle semble reposer sur une approche de cohorte incidente prévalente (cf. Figure 5) :

- Il est supposé que la population cible de 31 000 patients par an est stable au cours des 5 années de l'horizon temporel. Après application de la proportion de 10% de patients ne recevant pas de traitement, l'application des parts de marché annuelle définit un nombre de patients traités annuellement par

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Réserve |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                     | <p>traitement. L'industriel indique considérer de cohorte avec une population prévalente uniquement. Toutefois, parmi les effectifs de patients traités annuellement, sont distingués, chaque année, des patients prévalents et des nouveaux patients traités.</p> <p>En effet, entre chaque année, pour chaque traitement, une proportion de patients est retranchée des estimations, en raison d'un décès ou d'un arrêt de traitement. Il est également appliqué un taux de « switch » de traitement d'ocrélizumab vers ublituximab sans que cette étape ne soit décrite dans le rapport technique. Afin de maintenir constant chaque année l'effectif total de la population recevant un traitement, il est implicitement introduit des patients incidents, estimés par la différence entre le nombre de patients de la population cible recevant un traitement (27 900 patients) et les patients retranchés de l'analyse (décédés, ayant arrêté un traitement). En d'autres termes, le nombre d'arrêts et de décès en année N sont « compensés » par de nouveaux patients incidents en année N+1. L'industriel explique que les nouveaux patients traduisent « une évolution de la prise en charge des patients prévalents (stock) pris comme une cohorte ouverte dont sortent les patients décédant et entre les patients incidents ». Ainsi, en année 5, pour le traitement par ublituximab, le nombre de patients traités est majoritairement des patients prévalents, plutôt que de nouveaux patients initiant leur traitement par ublituximab.</p> |         |

#### Données cliniques mobilisées

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Intégration de probabilités annuelles de décès indépendante du traitement reçu (Tableau), dont l'estimation a reposé sur le modèle de l'analyse de l'efficacité. | <p>Mis à part les données de mortalité et d'arrêt de traitement, le modèle n'intègre pas directement de données cliniques.</p> <p>Toutefois, les conséquences cliniques de l'efficacité des traitements, sur l'occurrence des poussées et sur la progression de la maladie, sont intégrées à travers la mobilisation de coûts de prise en charge de la maladie spécifique à chaque traitement, et dont l'estimation repose sur le modèle de l'analyse de l'efficacité. Il en est de même pour les conséquences liées à la tolérance des traitements et à la prise en charge des EI induits.</p> | <p>Aucune</p> <p>[cf. section mesure et valorisation des coûts]</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|

#### Mesure et valorisation des coûts

|                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <p>Les postes de coûts considérés sont similaires à ceux de l'analyse d'efficacité, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les coûts liés à la prise en charge de la maladie</li> </ul> | <p>D'une manière générale, l'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité.</p> | <p>[cf. analyse de l'efficacité]</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Réserve           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les coûts liés aux traitements (acquisition, administration, suivi spécifique et prise en charge des EI)</li> <li>– Les coûts liés aux transports sanitaires</li> <li>– Les coûts liés à la prise en charge de la fin de vie</li> </ul> <p>La mesure des ressources consommées est similaire à celle de l'analyse de l'efficience, tandis que la valorisation des coûts repose sur les tarifs.</p> <p>Les coûts sont exprimés en Euros<sub>202x</sub> et actualisés selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé.</p> <p>Les coûts intégrés sont présentés dans le complément D.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : MAR de Samjoo et al. 2022 (8) borne inférieure des IC95% ARR et CDP-6 (IB +1,5%), MAR de Samjoo et al. 2022 (8) borne supérieure des IC95% ARR et CDP-6 (IB -4%), MAR l'ICER 2023 (IB +5%)</i></p> <p><i>Analyse complémentaire : estimation de l'évolution naturelle de la maladie uniquement à partir des données de la London Ontario.</i></p> | <p>S'agissant spécifiquement des coûts liés à la prise en charge de la maladie, leur estimation, par année et par traitement, repose sur l'analyse de l'efficience (description en complément D, paragraphe 5.3). Ainsi, l'effet des traitements sur la progression du handicap, documenté par la MAR par Samjoo <i>et al.</i> (2022) (8), est indirectement intégré à la présente analyse. Pour les raisons exposées dans l'analyse critique de l'efficience, l'intégration d'un effet d'ublituximab sur la progression du handicap alors qu'un tel effet n'a pas été démontré dans les essais cliniques pivots ULTIMATE I et II, pose problème.</p> <p>Dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire, dont l'horizon temporel est de 5 ans, les résultats sont principalement portés sur cet horizon par l'acquisition des produits (environ █████ d'euros sur 5 ans, soit █████ de l'impact budgétaire total). Cette variation des dépenses liée à l'acquisition des produits, repose sur les hypothèses relatives à la pénétration du marché par ublituximab, supposant une substitution exclusive à ocrelizumab. En comparaison, le différentiel de coûts entre les scénarios avec et sans ublituximab liés à la prise en charge de la maladie, dont l'estimation intègre notamment les bénéfices des traitements sur l'évolution du handicap, représente une dépense supplémentaire sur 5 ans de █████ €, soit █████ % de l'impact budgétaire total.</p> <p>Compte tenu de la part relative jouée par les coûts liés à la prise en charge de la maladie, bien que posant problème méthodologiquement, l'intégration de l'effet d'ublituximab sur l'évolution du handicap n'est pas de nature à invalider l'analyse d'impact budgétaire et ses résultats.</p> <p>Par ailleurs, il est observé (cf. Tableau 40) que les coûts intégrés par année relatifs à la prise en charge de la maladie suivent des tendances à la hausse (ponesimod, DMF, teriflunomide) ou à la baisse (ublituximab, ofatumumab, ocrelizumab). Ces évolutions n'ont pas été décrites par l'industriel.</p> | <p>Importante</p> |
| Exploration de l'incertitude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |
| <p><b>Analyses déterministes sur la variabilité des paramètres</b> : âge, sexe, surrisque de mortalité, EI, proportion de patients traités, taux d'arrêt, coûts liés aux traitements, à la prise en charge de la maladie, aux EI et à la fin de vie.</p> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario déterministes</b> (détails présentés en complément D) :</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Les analyses de sensibilité en scénario sont décrites. Parmi les variables testées, seule la proportion de patients traités conduit à une variation de l'impact budgétaire supérieure à 5%. La variation de l'impact budgétaire suit une relation proportionnelle avec à la variation de patients traités.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Aucune</p>     |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– parts de marché, efficacité comparative des traitements sur la progression du handicap et sur les ARR;</li> <li>– prix d'acquisition d'ublituximab (TTC) : ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %.</li> </ul> <p><b>Analyse complémentaire</b> : Recours aux données de la matrice de London Ontario exclusivement.</p> |                      |         |

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

#### Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

##### Population rejointe

|                                  | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Scénario sans ublituximab</b> |               |               |               |               |               |
| ofatumumab                       | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             |
| ocrelizumab                      | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             |
| ponesimod                        | 1 037         | 1 037         | 1 037         | 1 037         | 1 037         |
| DMF                              | 3 008         | 3 008         | 3 008         | 3 008         | 3 008         |
| Teriflunomide                    | 4 909         | 4 909         | 4 909         | 4 909         | 4 909         |
| <b>Total</b>                     | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> |
| <b>Scénario avec ublituximab</b> |               |               |               |               |               |
| ublituximab                      | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             |
| ofatumumab                       | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             |
| ocrelizumab                      | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             |
| ponesimod                        | 1 037         | 1 037         | 1 037         | 1 037         | 1 037         |
| DMF                              | 3 008         | 3 008         | 3 008         | 3 008         | 3 008         |
| Teriflunomide                    | 4 909         | 4 909         | 4 909         | 4 909         | 4 909         |
| <b>Total</b>                     | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> | <b>27 900</b> |

##### Impact budgétaire

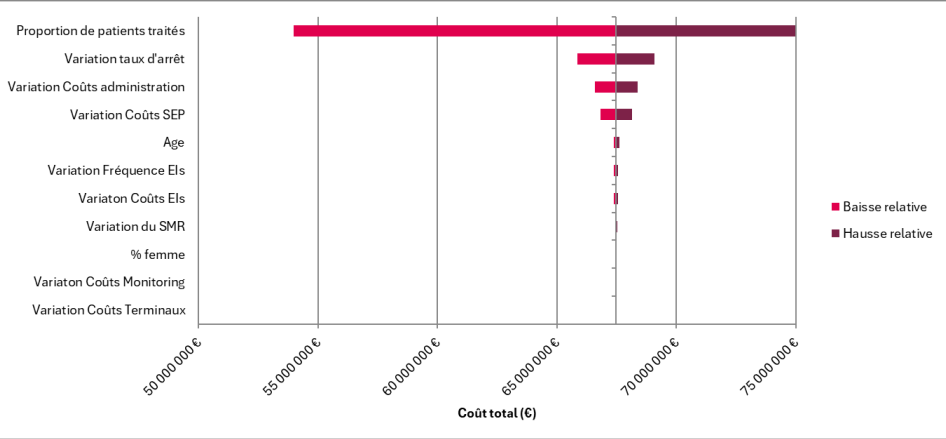
|                                      | Année 1      | Année 2      | Année 3      | Année 4     | Année 5     | Cumulé              |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------------------|
| <b>Acquisition</b>                   | ■            | ■            | ■            | ■           | ■           | ■                   |
| <b>Administration</b>                | 478 447 €    | 1 625 284 €  | 1 681 485 €  | 517 031 €   | 139 111 €   | 4 441 358 €         |
| <b>Suivi</b>                         | -27 150 €    | 58 428 €     | 55 531 €     | 6 410 €     | -9 230 €    | 83 989 €            |
| <b>EI</b>                            | 23 643 €     | 63 354 €     | 103 665 €    | 114 377 €   | 115 526 €   | 420 566 €           |
| <b>Prise en charge de la maladie</b> | ■            | ■            | ■            | ■           | ■           | ■ <sup>2</sup> 06 € |
| <b>Décès</b>                         | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €         | 0 €         | 0 €                 |
| <b>Total</b>                         | 12 237 308 € | 21 912 515 € | 23 100 969 € | 7 651 816 € | 2 579 600 € | 67 482 209 €        |
| <b>Variation</b>                     | 1,5%         | 2,9%         | 3,0%         | 1,0%        | 0,3%        | 1,8%                |

#### Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres

Diagramme en Tornado

Variation du prix d'acquisition de l'ublituximab



### Analyses de sensibilité en scénario

| Scénario testé                                                               | IB           | % variation vs. AR |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|
| Dynamique de prise de marché pessimiste                                      | 42 129 761 € | -37,5%             |
| Dynamique de prise de marché optimiste                                       | 83 935 815 € | +24,3%             |
| MAR de Samjoo <i>et al.</i> 2022 (8) borne supérieure des IC95% ARR et CDP-6 | 68 500 765 € | +1,5%              |
| MAR de Samjoo <i>et al.</i> 2022 (8) borne inférieure des IC95% ARR et CDP-6 | 64 930 566 € | -3,7%              |
| MAR de l'ICER 2023 (2)                                                       | 70 590 524 € | +4,6%              |

| Prix | IB            | Variation de l'IB vs. AR |
|------|---------------|--------------------------|
| ■ %  | 27 867 113 €  | -58,7%                   |
| ■ %  | 8 059 565 €   | -88,0%                   |
| ■ %  | -11 747 983 € | -117,4%                  |

**Analyse complémentaire (évolution de l’histoire naturelle de la maladie documentée par la cohorte London Ontario uniquement, i.e. sans amélioration du niveau du handicap possible)**

**Impact budgétaire**

|                                      | Année 1      | Année 2      | Année 3      | Année 4     | Année 5    | Cumulé       |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|--------------|
| <b>Acquisition</b>                   |              |              |              |             |            |              |
| <b>Administration</b>                | 478 447 €    | 1 625 284 €  | 1 681 485 €  | 517 031 €   | 139 111 €  | 4 441 358 €  |
| <b>Suivi</b>                         | -27 150 €    | 58 428 €     | 55 531 €     | 6 410 €     | -9 230 €   | 83 989 €     |
| <b>EI</b>                            | 23 643 €     | 63 354 €     | 103 665 €    | 114 377 €   | 115 526 €  | 420 566 €    |
| <b>Prise en charge de la maladie</b> |              |              |              |             |            |              |
| <b>Décès</b>                         | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €         | 0 €        | 0 €          |
| <b>Total</b>                         | 12 222 670 € | 20 962 854 € | 20 401 561 € | 4 563 137 € | -150 608 € | 57 999 613 € |
| <b>Variation</b>                     | 1,5%         | 2,7%         | 2,6%         | 0,6%        | 0,0%       | 1,4%         |

# 4. Complément C. de l'analyse de l'efficience

## 4.1. Modélisation

### 4.1.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

La population considérée dans l'analyse principale est la population en intention de traiter - modifiée (ITTm) (définie selon les critères de McDonald 2010) des études ULTIMATE. Les caractéristiques de cette population est décrite ci-dessous.

Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion (ULTIMATE I et II, ITTm) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Populations d'analyse                                    | ULTIMATE I                   |                                | ULTIMATE II                  |                                |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                                                          | Ublituximab (N=271)<br>n (%) | Tériflunomide (N=274)<br>n (%) | Ublituximab (N=272)<br>n (%) | Tériflunomide (N=272)<br>n (%) |
| Âge (années)                                             |                              |                                |                              |                                |
| Moyenne (Écart-type)                                     | 36,2 (8,42)                  | 37,0 (9,63)                    | 34,5 (8,76)                  | 36,2 (8,96)                    |
| Médiane (Min ; Max)                                      | 36,0 (18 ; 55)               | 36,5 (18 ; 55)                 | 33,0 (18 ; 55)               | 36,0 (18 ; 55)                 |
| Sexe, n (%)                                              |                              |                                |                              |                                |
| Femme                                                    | 166 (61,3%)                  | 179 (65,3%)                    | 178 (65,4%)                  | 176 (64,7%)                    |
| Homme                                                    | 105 (38,7%)                  | 95 (34,7%)                     | 94 (34,6%)                   | 96 (35,3%)                     |
| Région, n (%)                                            |                              |                                |                              |                                |
| USA et Europe de l'Ouest                                 | 26 (9,6%)                    | 31 (11,3%)                     | 27 (9,9%)                    | 22 (8,1%)                      |
| Europe de l'Est                                          | 245 (90,4%)                  | 243 (88,7%)                    | 245 (90,1%)                  | 250 (91,9%)                    |
| Temps depuis les 1ers symptômes (années)                 |                              |                                |                              |                                |
| Moyenne (Écart-type)                                     | 7,5 (6,48)                   | 6,8 (5,90)                     | 7,3 (6,52)                   | 7,4 (6,26)                     |
| Médiane (Min ; Max)                                      | 5,7 (0,20 ; 29,66)           | 5,3 (0,15 ; 30,95)             | 6,1 (0,16 ; 31,61)           | 6,3 (0,24 ; 37,53)             |
| Temps depuis le diagnostic (années)                      |                              |                                |                              |                                |
| Moyenne (Écart-type)                                     | 4,9 (5,24)                   | 4,5 (4,96)                     | 5,0 (5,62)                   | 5,0 (5,17)                     |
| Médiane (Min ; Max)                                      | 2,9 (0,07 ; 27,46)           | 2,5 (0,04 ; 25,71)             | 3,2 (0,05 ; 28,33)           | 3,7 (0,06 ; 30,06)             |
| Temps depuis dernière poussée (mois)                     |                              |                                |                              |                                |
| Moyenne (Écart-type)                                     | 6,4 (6,88)                   | 5,8 (3,45)                     | 7,8 (9,75)                   | 6,69 (5,88)                    |
| Médiane (Min ; Max)                                      | 5,0 (1,0 ; 100,3)            | 5,0 (1,3 ; 27,0)               | 5,9 (1,6 ; 93,0)             | 5,2 (1,3 ; 60,3)               |
| Nombre de poussées dans l'année avant l'inclusion, n (%) |                              |                                |                              |                                |
| Moyenne (Écart-type)                                     | 1,3 (0,65)                   | 1,4 (0,67)                     | 1,3 (0,65)                   | 1,2 (0,65)                     |

|                                                                    |                                         |                                          |                                         |                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Médiane (Min ; Max)                                                | 1,0 (1,0 ; 2,0)                         | 1,0 (1,0 ; 2,0)                          | 1,0 (0 ; 4)                             | 1,0 (0 ; 4)                             |
| <b>Nombre de poussées dans les 2 ans avant la sélection, n (%)</b> |                                         |                                          |                                         |                                         |
| Moyenne (Écart-type)                                               | 1,8 (0,96)                              | 2,0 (1,11)                               | 1,8 (0,94)                              | 1,8 (0,92)                              |
| Médiane (Min ; Max)                                                | 2,0 (0,0 ; 7,0)                         | 2,0 (0,0 ; 11,0)                         | 2,0 (0 ; 7)                             | 2,0 (0 ; 7)                             |
| <b>EDSS initial*</b>                                               |                                         |                                          |                                         |                                         |
| Moyenne (Écart-type)                                               | 2,96 (1,209)                            | 2,89 (1,170)                             | 2,80 (1,312)                            | 2,96 (1,203)                            |
| Médiane (Min ; Max)                                                | 3,00 (0,0 ; 5,5)                        | 3,00 (0,0 ; 6,0)                         | 2,50 (0,0 ; 5,5)                        | 3,00 (0,0 ; 5,5)                        |
| <b>Nombre de lésions T1 Gd+, n (%)</b>                             |                                         |                                          |                                         |                                         |
| 0                                                                  | 153 (56,5%)                             | 156 (56,9%)                              | 131 (48,2%)                             | 135 (49,6%)                             |
| ≥1                                                                 | 117 (43,2%)                             | 116 (42,3%)                              | 141 (51,8%)                             | 135 (49,6%)                             |
| Donnée manquante                                                   | 1 (0,4%)                                | 2 (0,7%)                                 | 0                                       | 2 (0,7%)                                |
| <b>Nombre de lésions T2, n (%)</b>                                 |                                         |                                          |                                         |                                         |
| n                                                                  | 270                                     | 272                                      | 272                                     | 270                                     |
| Moyenne (Écart-type)                                               | 64,1 (38,59)                            | 60,4 (37,01)                             | 41,23                                   | 41,23                                   |
| Médiane (Min ; Max)                                                | 55,0 (2,0 ; 220,0)                      | 54,0 (5,0 ; 248,0)                       | 56,5 (4 ; 232)                          | 53,5 (9 ; 219)                          |
| <b>Volume lésions T2, mL</b>                                       |                                         |                                          |                                         |                                         |
| n                                                                  | 270                                     | 272                                      | 272                                     | 270                                     |
| Moyenne (Écart-type)                                               | 15,90 (16,01)                           | 14,87 (15,85)                            | 14,70 (13,53)                           | 15,68 (17,46)                           |
| Médiane (Min ; Max)                                                | 9,93 (0,37 ; 89,77)                     | 9,88 (0,5 ; 131,57)                      | 10,97 (0,50 ; 83,15)                    | 9,61 (0,47 ; 123,13)                    |
| <b>Volume cérébral, mm3</b>                                        |                                         |                                          |                                         |                                         |
| n                                                                  | 270                                     | 272                                      | 272                                     | 270                                     |
| Moyenne (Écart-type)                                               | 1 654 620,41<br>(117 101,62)            | 1 670 187,68<br>(109 342,89)             | 1 679 927,28<br>(935 79,97)             | 1 667 348,98<br>(100 659,84)            |
| Médiane<br>(Min ; Max)                                             | 1 655 429,91<br>(1 229 363 ; 1 966 987) | 1 676 764,83<br>(1 148 989 ; 1 904 9823) | 1 681 273,91<br>(1 407 942 ; 1 891 616) | 1 672 869,04<br>(1 418 113 ; 1 973 717) |

**Tableau 8. Traitements antérieurs de la SEP (ULTIMATE I et II, ITTm) – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

| Populations d'analyse                                                      | ULTIMATE I                      |                                   | ULTIMATE II                     |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                            | Ublituximab<br>(N=271)<br>n (%) | Tériflunomide<br>(N=274)<br>n (%) | Ublituximab<br>(N=272)<br>n (%) | Tériflunomide<br>(N=272)<br>n (%) |
| <b>Patients ayant reçu un médicament de la SEP durant au moins un mois</b> |                                 |                                   |                                 |                                   |
| Oui                                                                        | 107 (39,5%)                     | 109 (39,8%)                       | 131 (48,2%)                     | 115 (42,3%)                       |
| Non                                                                        | 164 (60,5%)                     | 165 (60,2%)                       | 141 (51,8%)                     | 157 (57,7%)                       |
| <b>Traitement de la SEP dans les 5 dernières années*</b>                   | <b>109 (40,2%)</b>              | <b>112 (40,9%)</b>                | <b>134 (49,3%)</b>              | <b>117 (43,0%)</b>                |
| Interféron bêta                                                            | 55 (20,3%)                      | 52 (19,0%)                        | 75 (27,6%)                      | 63 (23,2%)                        |

|                                                      |                    |                    |                    |                    |
|------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Acétate de glatiramère                               | 45 (16,6%)         | 36 (13,1%)         | 40 (14.7%)         | 34 (12.5%)         |
| Laquinimod                                           | 19 (7,0%)          | 22 (8,0%)          | 29 (10.7%)         | 30 (11.0%)         |
| Fumarate de diméthyl                                 | 8 (3,0%)           | 7 (2,6%)           | 3 (1.1%)           | 5 (1.8%)           |
| Fingolimod**                                         | 5 (1,8%)           | 0                  | 0                  | 3 (1,1%)           |
| Fumarate de diroximel                                | 2 (0,7%)           | 0                  | 0                  | 1 (0.4%)           |
| Ozanimod                                             | 1 (0,4%)           | 5 (1,8%)           | 1 (0.4%)           | 3 (1.1%)           |
| Daclizumab                                           | 0                  | 4 (1,5%)           | 6 (2.2%)           | 8 (2.9%)           |
| Mitoxantrone                                         | -                  | -                  | 2 (0.7%)           | 0                  |
| Médicament en investigation                          | 0                  | 2 (0,7%)           | 0                  | 1 (0.4%)           |
| Plasma sanguin                                       | 1 (0,4%)           | 0                  | 2 (0.7%)           | 0                  |
| Immunoglobuline***                                   | 2 (0,8%)           | 5 (1,9%)           | 2 (0.8%)           | 0                  |
| <b>Traitement de la poussée par corticostéroïdes</b> | <b>257 (94,8%)</b> | <b>254 (92,7%)</b> | <b>253 (93.0%)</b> | <b>243 (89.3%)</b> |

\*chez au moins 2 patients dans un groupe ; \*\* Fingolimod ou Hydrochlorure de fingolimod \*\*\* Immunoglobuline humaine normale, Immunoglobulines NOS, Immunoglobuline G humaine

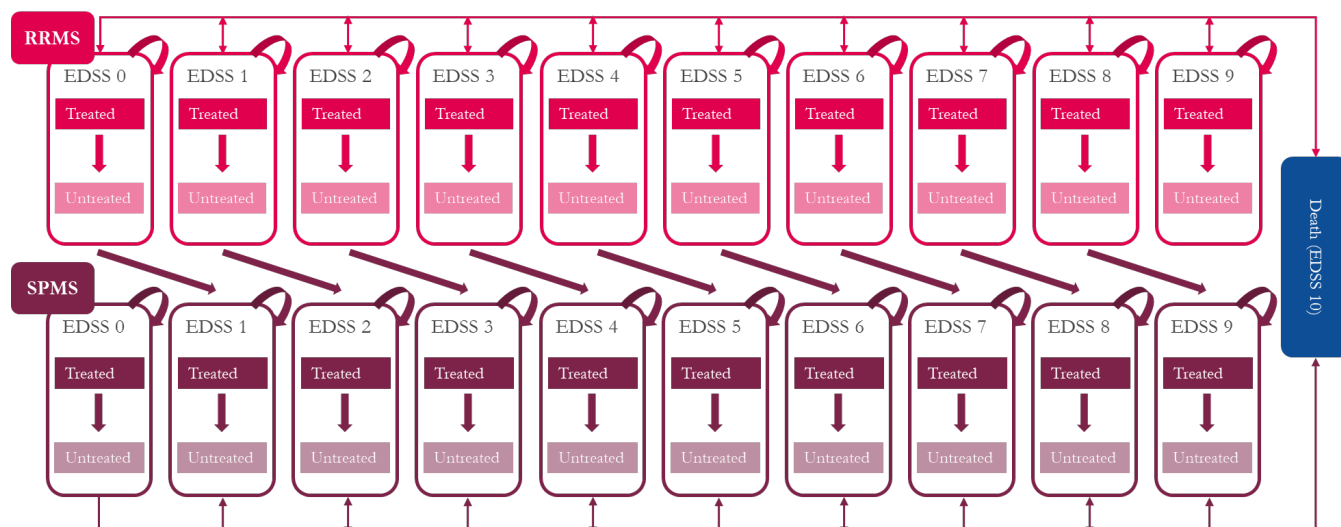
Source : Tableaux 18 p69 du CSR de l'étude ULTIMATE I et tableaux 18 p71 du CSR de l'étude ULTIMATE II

### Analyse de la représentativité de la population simulée

L'article de Pierret et al 2024 avait pour but d'estimer la prévalence de la SEP en France au 31 décembre 2021 et décrire les caractéristiques de la population française atteinte de SEP en utilisant les données de la base nationale de données de l'assurance maladie (SNDS). Un total de 134 062 personnes atteintes de SEP a été identifiées en France, avec une proportion de 71,8% de femme et un âge médian de 53,0 ans, soit une prévalence de 197,6 pour 100 000 (IC 95 % [196,5-198,7]).

## 4.1.2. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]



## 4.1.3. Estimation des probabilités de transition

### Sources de données

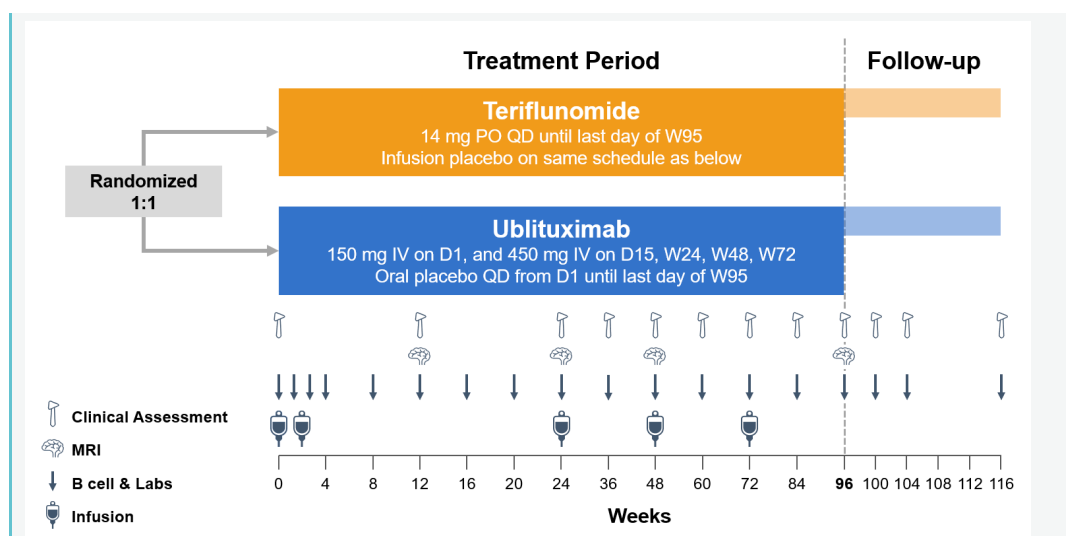
Deux études cliniques de phase III (études ULTIMATE I et ULTIMATE II), de méthodologie identique, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus tériflunomide (AUBAGIO) menées chez des patients atteints de SEP-R.

Tableau 9. Synthèse des données d'efficacité cliniques de BRIUMVI®, sources : ULTIMATE I et II – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Référence                       | Etude ULTIMATE I                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Etude ULTIMATE II                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinicaltrials.gov              | N° d'enregistrement : <a href="#">NCT03277261</a>                                                                                                                                                                                                                                                                  | N° d'enregistrement : <a href="#">NCT03277248</a>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Objectif principal de l'étude   | Démontrer la supériorité d'ublituximab par rapport au tériflunomide, en termes de réduction du taux annualisé de poussées chez des patients atteints de SEP-R.                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Type de l'étude                 | Études de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus tériflunomide.                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Date et durée de l'étude        | Dates du recrutement : <b>19/09/2017</b> (1 <sup>er</sup> patient / 1 <sup>ère</sup> visite) - <b>06/11/2020</b> (dernier patient / dernière visite)<br>Date d'extraction des données pour l'analyse principale : <b>23/11/2020</b><br>Étude conduite dans 60 centres dans 9 pays en Europe et en Amérique du Nord | Dates du recrutement : <b>25/08/2017</b> (1 <sup>er</sup> patient / 1 <sup>ère</sup> visite) - <b>12/11/2020</b> (dernier patient / dernière visite)<br>Date d'extraction des données pour l'analyse principale : <b>23/11/2020</b><br>Étude conduite dans 50 centres dans 8 pays en Europe et en Amérique du Nord |
| Principaux critères d'inclusion | Patients âgés de 18 à 55 ans<br>Diagnostic de SEP-R selon les critères de McDonald 2010<br>≥ 2 poussées dans les 2 années précédant la sélection dans l'étude<br>ou<br>1 poussée dans l'année précédant la sélection dans l'étude                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <p>et/ou</p> <p>&gt; 1 lésion rehaussée par le gadolinium (Gd) lors de la sélection dans l'étude</p> <p>IRM cérébrale documentée présentant des anomalies compatibles avec la SEP</p> <p>Maladie active</p> <p>Score EDSS<sup>1</sup> compris entre 0 et 5,5 (inclus)</p> <p>Stabilité neurologique dans les 30 jours précédant la sélection et la randomisation</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Principaux critères de non-inclusion</b>               | <p>Diagnostic de SEP progressive primaire (SEP-PP)</p> <p>Durée de la maladie ≥ 10 ans chez les patients présentant un score EDSS ≤ 2</p> <p>Traitement avec un anti-CD20 ou une autre thérapie ciblant les cellules B</p> <p>Traitement avec les thérapies suivantes à tout moment avant la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alemtuzumab</li> <li>○ Natalizumab</li> <li>○ Tériflunomide</li> <li>○ Leflunomide</li> <li>○ Greffe de cellules souches</li> </ul> <p>Traitement antérieur avec les thérapies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cladiribine dans les 24 mois précédant la sélection</li> <li>○ Daclizumab, azathioprine, methotrexate, or cyclophosphamide dans les 6 mois précédant la sélection</li> <li>○ Fingolimod, modulateur du S1P, immunoglobine IV et plasmaphérèse dans les 90 jours précédant la sélection</li> <li>○ Acétate de glatiramère, interférons, diméthyl fumarate, laquinimod ou glucocorticoïde dans les 30 jours précédant la sélection</li> </ul> <p>Présence connue d'autres troubles neurologiques susceptibles d'imiter la SEP</p> |
| <b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b> | <p>Toxicité irréversible ou intolérable ou valeurs de laboratoire anormales considérées comme liées à la toxicité du médicament.</p> <p>Retrait de consentement ou demande d'interruption du traitement par le patient</p> <p>Grossesse</p> <p>Incapacité du patient à se conformer aux exigences de l'essai</p> <p>Intervention thérapeutique non autorisée par le protocole</p> <p>Maladie intercurrente (à la discrétion de l'investigateur et/ou neurologue traitant)</p> <p>Malignité</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Schéma de l'étude</b>                                  | <b>Figure 2. Schéma des études ULTIMATE I et II – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>1</sup> 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.



L'étude comportait 3 phases :

Une phase de sélection de 4 semaines entre inclusion (baseline) et randomisation,

Une phase de traitement de 96 semaines (S0 à S96) contrôlée vs. teriflunomide,

Une phase de suivi de 20 semaines (S95 à S116) en ouvert.

Les patients ayant terminé la phase de traitement en double aveugle étaient éligibles pour poursuivre le traitement dans le cadre d'une étude d'extension en ouvert TG1101-RMS303 ([NCT04130997](#)) de 312 semaines (6 ans) de traitement supplémentaire et 20 semaines de suivi. Cette étude est toujours en cours et devrait se terminer en avril 2027.

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Traitements étudiés</b></p>              | <p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe ublituximab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ublituximab IV : 1 perfusion de 150 mg à J1 (S1), suivi d'une perfusion de 450 mg à J15 (S3), puis à S24, S48 et S72</li> <li>- placebo : 1 comprimé par voie orale tous les jours de J1 jusqu'à la fin de la semaine S95</li> </ul> <p><u>Groupe tériflunomide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo IV : 1 perfusion à J1 (S1), suivi d'une perfusion à J15 (S3), puis à S24, S48 et S72</li> <li>- <u>tériflunomide</u> : 1 comprimé de 14 mg par voie orale tous les jours de J1 jusqu'à la fin de la semaine S95</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients devaient recevoir une prémédication 30-60 minutes avant chaque dose d'ublituximab ou de placebo IV avec un antihistaminique (diphenhydramine 50 mg, ou équivalent, par voie orale) et un corticostéroïde (dexaméthasone 10-20 mg, ou équivalent, par voie orale).</li> <li>- En cas de réaction symptomatique à la perfusion malgré la prémédication, les patients pouvaient être traités à la discrétion du médecin traitant, y compris, mais sans s'y limiter, par acétaminophène oral 650 mg, corticostéroïdes, antihistaminiques, oxygène et bronchodilatateurs.</li> </ul> |
| <p><b>Critère de jugement principal</b></p>    | <p><b>Taux annualisé de poussées (ARR)</b> dans la population ITTm, défini comme le nombre de poussées confirmées par le Comité indépendant d'évaluation des poussées (IRAP) par année-patient et estimé, pour chaque groupe de traitement, par le nombre total de poussées des patients du groupe divisé par la somme de la durée du traitement des patients de ce groupe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Critères de jugement secondaires</b></p> | <p><u>Critères de jugement secondaires, hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM à S96</li> <li>2. Nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles et élargies (NEL) à l'IRM à S96</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

3. Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDP-12) (analyse poolée des deux études)<sup>2</sup>
4. Proportion de patients répondant aux critères NEDA<sup>3</sup> de S24 à S96.
5. Proportion de patients ayant un "Symbol Digit Modalities Test"(SDMT) altéré<sup>4</sup> entre l'inclusion et S96
6. Variation, en pourcentage, du volume cérébral entre l'inclusion et S96.

Critères de jugement tertiaires, non hiérarchisés :

Variation du score MSFC<sup>5</sup> entre l'inclusion et S96

Délai d'apparition d'une progression du handicap à 24 semaines (CDP-24), (analyse poolée des deux études)

Délai d'apparition d'une amélioration du handicap à 12 semaines (CDI-12), (analyse poolée des deux études)

Délai d'apparition d'une amélioration du handicap à 24 semaines (CDI-24), (analyse poolée des deux études)

Patients related outcomes : MSQOL-54 (y compris SF-36), Fatigue Impact Scale (FIS), hospitalisation, utilisation de stéroïdes, arrêt de travail

Volume total des lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM au cours de la période de traitement

Volume des lésions T2

Volume des lésions T1 hypointenses (trous noirs)

Proportion de patients sans progression du handicap à S24, S48 et S96

Proportion de patients ayant fait une poussée

Délai d'apparition de la première poussée confirmée

• Taux annualisé de poussées

Le taux annualisé de poussées à 96 semaines était inférieur chez les patients traités par ublituximab que chez les patients traités par tériflunomide :

- Dans l'étude ULTIMATE I, l'ARR dans la population ITTm était de 0,076 (IC95% : [0,042, 0,138]) dans le groupe ublituximab et de 0,188 (IC95% : [0,124, 0,283]) dans le groupe tériflunomide, soit un rapport des taux, RR = 0,406 (IC95% : [0,268 ; 0,615], p<0,0001) correspondant à une réduction statistiquement significative de 59,4% du taux annualisé de poussées.

<sup>2</sup> La **progression du handicap (CDP)** était définie comme une augmentation  $\geq 1,0$  point par rapport au score EDSS initial lorsque le score initial était de  $\leq 5,5$  et comme une augmentation  $\geq 0,5$  point lorsque le score initial était  $> 5,5$ . Elle était considérée comme "**confirmée**" si l'augmentation du score EDSS était confirmée lors d'une visite programmée au moins 12 semaines après la progression initiale. Si ce score était manquant lors de la visite programmée ou si la visite programmée avait eu lieu moins de 74 jours (en considérant  $\pm 5$  jours la fenêtre de visite) après la progression initiale, la première visite programmée disponible suivante était utilisée comme visite de confirmation.

<sup>3</sup> Le "No Evidence Disease Activity" (**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.

<sup>4</sup> Le "Symbol Digit Modalities Test" (**SDMT**) est un test relativement court et simple qui permet en moins de 5 minutes une évaluation des fonctions cognitives ; il fait appel à différentes fonctions : attention, perception visuospatiale, mémoire de travail et vitesse psychomotrice. 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). Un SDMT altéré était défini comme une diminution, à n'importe quelle évaluation post-inclusion jusqu'à la visite 96, d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion.

<sup>5</sup> Le "Multiple Sclerosis Functional Composite" (**MSFC**) est un critère composite prenant en compte 3 scores cliniques (résultats aux tests exprimés en Z score) :

- le test de marche sur 25 pieds (timed 25-foot walk test) évaluant la motricité et la coordination des membres inférieurs ;
- le test des 9 trous (9-hole Peg Test) évaluant la motricité et la coordination des membres supérieurs ;
- et le PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) évaluant la cognition.

- Dans l'étude ULTIMATE II, l'ARR dans la population ITTm était de 0,091 (IC95% : [0,049 ; 0,169]) dans le groupe ublituximab et de 0,178 (IC95% [0,109 ; 0,291]) dans le groupe tériflunomide, soit un rapport des taux, RR = 0,509 (IC95% [0,330 ; 0,784], p=0,0022) correspondant à une réduction statistiquement significative de 49,1% du taux annualisé de poussées.

- Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDP-12) (analyse poolée des deux études) (seq. 3/6)

La proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines sur la durée de l'étude était faible dans les deux groupes de traitements. Vingt-huit patients (5,2%) ont eu une progression du handicap confirmée à 12 semaines dans le groupe ublituximab vs. 32 patients (5,9%) dans le groupe tériflunomide. Le nombre limité d'événements liés à la progression du handicap n'a pas permis de détecter une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (HR = 0,843, IC95% : [0,504 ; 1,407], p=0,5099).

Compte tenu de l'absence de significativité statistique sur ce critère, la séquence hiérarchique a été interrompue.

- Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 24 semaines (CDP-24) (analyse poolée des deux études)

**Tableau 10. CDP-24, (ULTIMATE I et II, ITTm - données poolées) – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

| Populations d'analyse                                                         | ULTIMATE I et II - Données poolées |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                               | Ublituximab (N=543)<br>n (%)       | Tériflunomide (N=546)<br>n (%) |
| Nombre patients avec progression du handicap confirmée à 24 semaines (CDP-24) |                                    |                                |
| n (%)                                                                         | 18 (3,3%)                          | 26 (4,8%)                      |
| Hazard Ratio (HR) IC95% - test Log-Rank stratifié                             | 0,657 [0,358 ; 1,205]              |                                |

### Méta-analyse en réseau – Samjoo et al.2022

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité relative des traitements de fond (DMT) de la SEP-R, en intégrant les nouveaux traitements (ozanimod, ponesimod, ublituximab) par le biais d'une MAR.

Samjoo et al présente les réseaux constitués pour la réalisation des MAR pour chaque critère : ARR et CDP-6. Des modèles bayésiens à effets aléatoires ont été réalisés pour l'analyse de chaque résultat d'intérêt (ARR, CDP-6).

**Figure 3 et Figure 4: réseaux de la MAR pour les critères cliniques ARR et CDP-6 – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

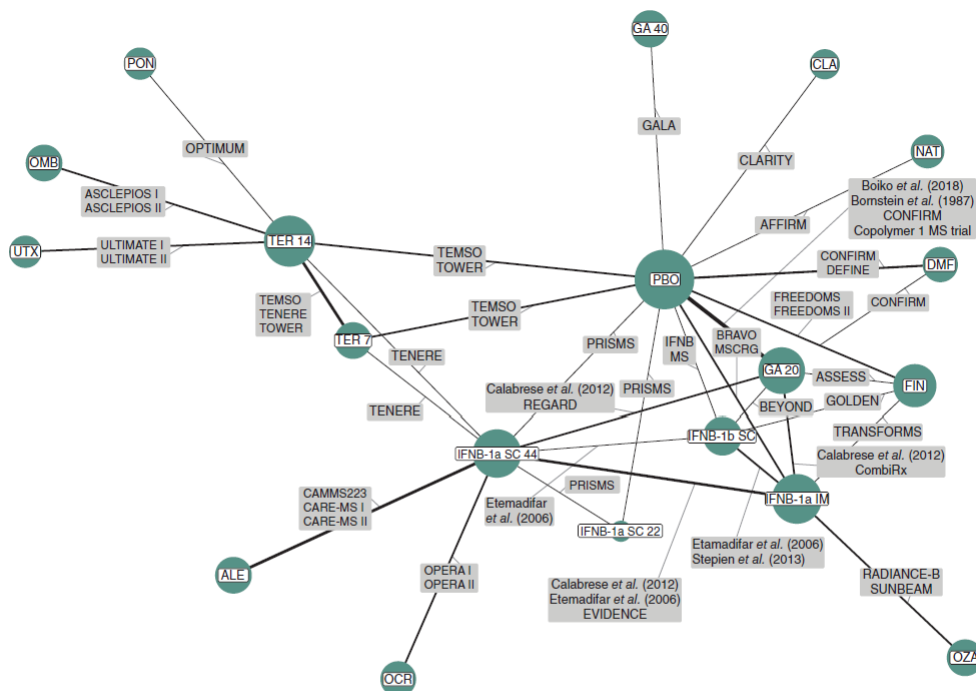


Figure 2. Network for annualised relapse rate outcome.  
 ALE: Alemtuzumab 12 mg; CLA: Cladribine 3.5 mg/kg; DMF: Dimethyl fumarate 240 mg twice a day; FIN: Fingolimod 0.5 mg; GA 20: Glatiramer acetate 20 mg; GA 40: Glatiramer acetate 40 mg; IFNB-1a IM: Interferon beta-1a 30 µg intramuscular; IFNB-1a SC 22: Interferon beta-1a 22 µg subcutaneous; IFNB-1a SC 44: Interferon beta-1a 44 µg subcutaneous; IFNB-1b SC: Interferon beta-1b 250 µg subcutaneous; NAT: Natalizumab 300 mg; OCR: Ocrelizumab 600 mg; OMB: Ofatumumab 20 mg; OZA: Ozanimod 1.0 mg; PBO: Placebo; PON: Ponesimod 20 mg; TER 7: Teriflunomide 7 mg; TER 14: Teriflunomide 14 mg; UTX: Ublituximab 450 mg.

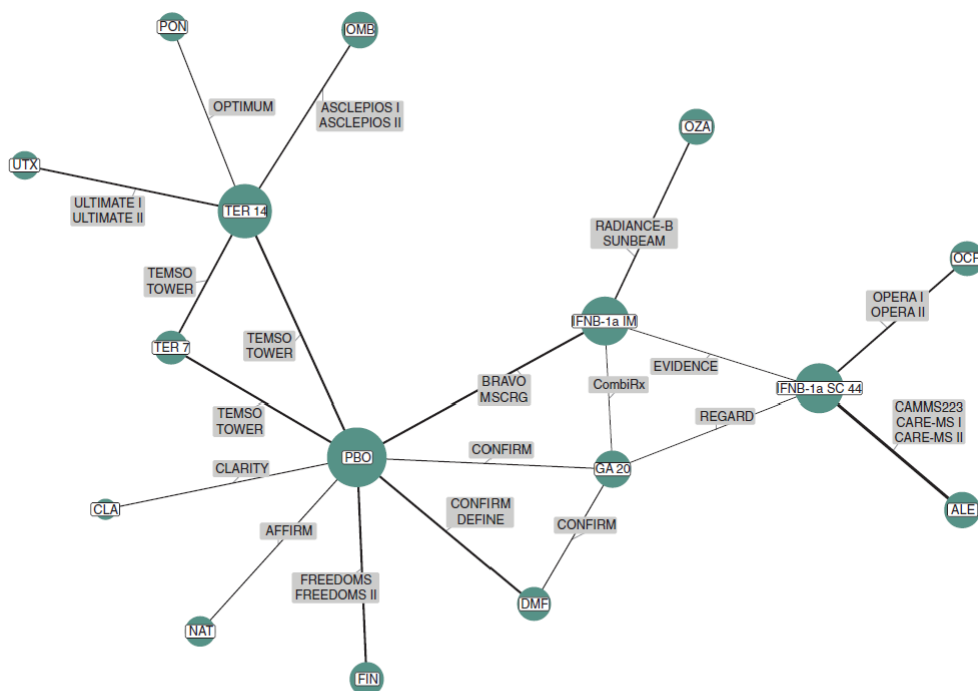


Figure 6. Network for 6-month confirmed disability progression outcome.  
 ALE: Alemtuzumab 12 mg; CLA: Cladribine 3.5 mg/kg; DMF: Dimethyl fumarate 240 mg twice a day; FIN: Fingolimod 0.5 mg; GA 20: Glatiramer acetate 20 mg; IFNB-1a IM: Interferon beta-1a 30 µg Intramuscular; IFNB-1a SC 44: Interferon beta-1a 44 µg subcutaneous; NAT: Natalizumab 300 mg; OCR: Ocrelizumab 600 mg; OMB: Ofatumumab 20 mg; OZA: Ozanimod 1.0 mg; PBO: Placebo; PON: Ponesimod 20 mg; TER 7: Teriflunomide 7 mg; TER 14: Teriflunomide 14 mg; UTX: Ublituximab 450 mg.

## Méthode d'estimation

### Mortalité

La mortalité toutes causes confondues basée sur les tables de mortalité américaines ajustées à l'âge et au sexe a été multipliée par la mortalité spécifique à la SEP à l'aide d'un ratio de mortalité standardisé qui augmentait avec l'EDSS. Ces facteurs de mortalité ont été utilisés dans l'examen de l'ICER

de la SEP de 2017 et ont été calculés à l'aide de l'équation suivante, tirée d'une étude antérieure de Pokorski 1997 (76) :

Multiplicateur de mortalité = 0,0219\*EDSS3 - 0,1972\*EDSS2 + 0,6069\*EDSS + 1

Afin d’estimer les probabilités de transition entre les états de santé du modèle pour les traitements actifs, les probabilités de transition définies dans les matrices décrivant l’histoire de la maladie sont transformées en taux, puis les HRs sont appliqués aux taux par multiplication pour obtenir les nouveaux taux de transition qui sont ensuite retransformés en probabilités de transition, selon les formules suivantes :

$Taux = -LN(1 - Prob)$

$Taux_{trt1} = Taux_{placebo} \times HR_{trt1\ vs\ placebo}$

$Prob = 1 - \exp (-Taux)$

Données introduites dans le modèle

Tableau 11. Probabilité de transition entre les stades EDDS – SEP-RR – analyse de référence – [source : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Stade EDDS | 0     | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0          | 0,312 | 0,289 | 0,312 | 0,07  | 0,016 | 0,001 | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 1          | 0,178 | 0,232 | 0,419 | 0,127 | 0,039 | 0,004 | 0,001 | 0     | 0     | 0     |
| 2          | 0,06  | 0,13  | 0,494 | 0,215 | 0,088 | 0,011 | 0,002 | 0     | 0     | 0     |
| 3          | 0,019 | 0,055 | 0,299 | 0,322 | 0,241 | 0,044 | 0,013 | 0,003 | 0,004 | 0     |
| 4          | 0,005 | 0,017 | 0,127 | 0,251 | 0,41  | 0,121 | 0,048 | 0,014 | 0,007 | 0     |
| 5          | 0,001 | 0,004 | 0,033 | 0,096 | 0,252 | 0,295 | 0,211 | 0,085 | 0,023 | 0     |
| 6          | 0     | 0,001 | 0,009 | 0,034 | 0,123 | 0,257 | 0,329 | 0,19  | 0,056 | 0,001 |
| 7          | 0     | 0     | 0,003 | 0,013 | 0,057 | 0,169 | 0,309 | 0,256 | 0,189 | 0,004 |
| 8          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0,995 | 0,005 |
| 9          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     |

Tableau 12. Probabilité de transition entre les stades EDSS – SEP-SP – analyse de référence – [source : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Stade EDSS | 0 | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0          | 1 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 1          | 0 | 0,769 | 0,154 | 0,077 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 2          | 0 | 0     | 0,636 | 0,271 | 0,062 | 0,023 | 0,008 | 0     | 0     | 0     |
| 3          | 0 | 0     | 0     | 0,629 | 0,253 | 0,077 | 0,033 | 0,003 | 0,005 | 0     |
| 4          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0,486 | 0,35  | 0,139 | 0,007 | 0,018 | 0     |
| 5          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0,633 | 0,317 | 0,022 | 0,026 | 0,002 |
| 6          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0,763 | 0,19  | 0,045 | 0,002 |
| 7          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0,805 | 0,189 | 0,006 |
| 8          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0,926 | 0,074 |
| 9          | 0 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     |

Tableau 13. Probabilités de transition entre SEP-RR et SEP-SP analyse de référence – [source : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Stade EDSS | Probabilités |
|------------|--------------|
| 0          | 0            |
| 1          | 0,003        |

| Stade EDSS | Probabilités |
|------------|--------------|
| 2          | 0,032        |
| 3          | 0,117        |
| 4          | 0,21         |
| 5          | 0,299        |
| 6          | 0,237        |
| 7          | 0,254        |
| 8          | 0,153        |
| 9          | 1            |

Tableau 14 – Surmortalité en fonction du stade EDSS – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| SMR par stade EDSS | Stade EDSS | ICER 2023 | Sadovnik 1992 |
|--------------------|------------|-----------|---------------|
|                    | 0          | 1,00      | 1,002         |
|                    | 1          | 1,43      | 1,189         |
|                    | 2          | 1,60      | 1,410         |
|                    | 3          | 1,64      | 1,673         |
|                    | 4          | 1,67      | 1,984         |
|                    | 5          | 1,84      | 2,353         |
|                    | 6          | 2,27      | 2,791         |
|                    | 7          | 3,10      | 3,311         |
|                    | 8          | 4,45      | 3,927         |
|                    | 9          | 6,45      | 4,658         |

Les efficacités retenues pour le scénario de référence sont celles de la MAR de Samjoo 2022(8). Concernant la progression du handicap, il est fait le choix de retenir le critère CDP à 6 mois, l'efficacité sur le CDP-3 sera testé en analyse de sensibilité.

Tableau 15. Efficacité retenue – MAR de Samjoo et al 2022 – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|               | ARR                       | CDP-6 – scénario de référence | CDP-3                     |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|               | RR vs placebo<br>(IC 95%) | HR vs Placebo<br>(IC 95%)     | HR vs Placebo<br>(IC 95%) |
| ublituximab   | 0,31 (0.21-0.45)          | 0,52 (0.25-1.08)              | 0,59 (0.31-1.08)          |
| ofatumumab    | 0,30 (0.22-0.41)          | 0,53 (0.33-0.87)              | 0,46 (0.30-0.68)          |
| ocrelizumab   | 0,34 (0.25-0.45)          | 0,46 (0.25-0.90)              | 0,39 (0.25-0.62)          |
| natalizumab   | 0,32 (0.23-0.42)          | 0,46 (0.30-0.68)              | 0,57 (0.41-0.81)          |
| fingolimod    | 0,42 (0.35-0.50)          | 0,66 (0.48-0.91)              | 0,74 (0.58-0.92)          |
| ponesimod     | 0,47 (0.33-0.68)          | 0,66 (0.38-1.19)              | 0,58 (0.35-0.94)          |
| cladribine    | 0,42 (0.30-0.59)          | 0,54 (0.33-0.85)              | 0,67 (0.46-0.98)          |
| DMF           | 0,50 (0.40-0.62)          | 0,68 (0.47-0.95)              | 0,66 (0.51-0.89)          |
| Teriflunomide | 0,67 (0.56-0.82)          | 0,79 (0.56-1.12)              | 0,70 (0.52-0.93)          |

#### 4.1.3.1. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Tableau 16. ARR en l'absence de traitement – Analyse de référence – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Taux annualisé de poussées | Stade EDSS | ARR - RRMS | ARR - SPMS |
|----------------------------|------------|------------|------------|
|                            | 0          | 0,71       | 0          |
|                            | 1          | 0,73       | 0          |
|                            | 2          | 0,68       | 0,47       |
|                            | 3          | 0,72       | 0,88       |
|                            | 4          | 0,71       | 0,55       |
|                            | 5          | 0,59       | 0,52       |
|                            | 6          | 0,49       | 0,45       |
|                            | 7          | 0,51       | 0,34       |
|                            | 8          | 0,51       | 0,34       |
|                            | 9          | 0,51       | 0,34       |

## Événements indésirables

Tableau 17. Els tous grades correspondant aux Els de fréquences > 5% pour les anti-CD20 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|                                               | Probabilités annuelles de transition |                         |              |                              |                                              |                                 |            |                            |                                     |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------|------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|------------|----------------------------|-------------------------------------|
| EI grade III+                                 | ublituximab                          | ofatumumab              | ocrelizumab  | natalizumab                  | fingolimod                                   | ponesimod                       | cladribine | DMF                        | teriflunomide                       |
| Réaction liée à la perfusion                  | 0,03                                 | 0,06                    | 0,20         | 0,00                         | 0,00                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Céphalées                                     | 0,20                                 | 0,07                    | 0,06         | 0,21                         | 0,17                                         | 0,00                            | 0,22       | 0,08                       | 0,11                                |
| Syndrome pseudo-grippal                       | 0,04                                 | 0,01                    | 0,03         | 0,00                         | 0,04                                         | 0,03                            | 0,00       | 0,00                       | 0,09                                |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 0,04                                 | 0,06                    | 0,09         | 0,00                         | 0,17                                         | 0,01                            | 0,01       | 0,06                       | 0,00                                |
| Rhinopharyngite                               | 0,10                                 | 0,10                    | 0,08         | 0,00                         | 0,16                                         | 0,00                            | 0,14       | 0,10                       | 0,27                                |
| Infection des voies urinaires                 | 0,02                                 | 0,06                    | 0,06         | 0,11                         | 0,06                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,08                       | 0,10                                |
| Fatigue                                       | 0,03                                 | 0,04                    | 0,04         | 0,15                         | 0,08                                         | 0,05                            | 0,00       | 0,06                       | 0,14                                |
| Erythème au site d'injection                  | 0,00                                 | 0,00                    | 0,00         | 0,00                         | 0,00                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Dépression                                    | 0,00                                 | 0,03                    | 0,04         | 0,10                         | 0,04                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,04                       | 0,00                                |
| Arthralgie                                    | 0,02                                 | 0,03                    | 0,03         | 0,10                         | 0,04                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Sinusite                                      | 0,02                                 | 0,02                    | 0,03         | 0,00                         | 0,00                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Douleur dorsale                               | 0,05                                 | 0,04                    | 0,04         | 0,00                         | 0,05                                         | 0,00                            | 0,06       | 0,05                       | 0,11                                |
| Insomnie                                      | 0,03                                 | 0,02                    | 0,03         | 0,00                         | 0,00                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Bronchite                                     | 0,02                                 | 0,01                    | 0,03         | 0,00                         | 0,04                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Réaction au site d'injection                  | 0,00                                 | 0,00                    | 0,00         | 0,00                         | 0,00                                         | 0,00                            | 0,00       | 0,00                       | 0,00                                |
| Taux d'Els de grade III+                      | 0,11                                 | 0,11                    | 0,07         | 0,19                         | 0,10                                         | 0,09                            | 0,09       | 0,14                       | 0,15                                |
| Sources                                       | Ultimate I&II                        | Essais ASCLEPIOS I & II | Essais OPERA | Dossier CEESP OCREVUS AFFIRM | Dossier CEESP OCREVUS FREEDOMS & FREEDOMS II | OPTIMUM + tx d'Els sériex OPERA | CLARITY    | Dossier CEESP OCREVUS APEX | Dossier CEESP OCREVUS TEMSO & TOWER |

Arrêts de traitement

Tableau 18. Probabilité d'arrêt de traitement toutes causes en fonction de la place du DMT dans la séquence de traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|               | DMT1  | DMT2  | DMT3  |
|---------------|-------|-------|-------|
| ublituximab   | 0,052 | 0,071 | 0,075 |
| ofatumumab    | 0,069 | 0,071 | 0,075 |
| ocrelizumab   | 0,065 | 0,071 | 0,075 |
| natalizumab   | 0,061 | 0,062 | 0,080 |
| fingolimod    | 0,153 | 0,062 | 0,060 |
| ponesimod     | 0,080 | 0,062 | 0,069 |
| cladribine    | 0,052 | 0,081 | 0,081 |
| DMF           | 0,107 | 0,066 | 0,065 |
| teriflunomide | 0,108 | 0,066 | 0,065 |

Détermination des séquences

Tableau 19. Description des 2<sup>nd</sup> traitements reçus en fonction du 1<sup>er</sup> traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| DMT1 → DMT2   | ublituximab | ofatumumab | ocrelizumab | natalizumab | fingolimod | ponesimod | DMF  | teriflunomide |
|---------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|------|---------------|
| ublituximab   |             | 0,0%       | 0,0%        | 50,0%       | 0,0%       | 50,0%     | 0,0% | 0,0%          |
| ofatumumab    | 0,0%        |            | 0,0%        | 50,0%       | 0,0%       | 50,0%     | 0,0% | 0,0%          |
| ocrelizumab   | 0,0%        | 0,0%       |             | 50,0%       | 0,0%       | 50,0%     | 0,0% | 0,0%          |
| ponesimod     | 16,7%       | 16,7%      | 16,7%       | 50,0%       | 0,0%       |           | 0,0% | 0,0%          |
| DMF           | 20,0%       | 20,0%      | 20,0%       | 20,0%       | 0,0%       | 20,0%     |      | 0,0%          |
| Teriflunomide | 20,0%       | 20,0%      | 20,0%       | 20,0%       | 0,0%       | 20,0%     | 0,0% |               |

Tableau 20. Description des 3<sup>èmes</sup> traitements reçus en fonction du 2<sup>nd</sup> traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| DMT2 → DMT3   | ublituxi-mab | ofa-tumumab | ocrelizuma b | nata-lizumab | fingoli-mod | ponesi-mod | cladri-bine | DMF    | terifluno-mide |
|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|--------|----------------|
| ublituximab   |              | 0,0%        | 0,0%         | 25,0%        | 0,0%        | 25,0%      | 25,0 %      | 12,5 % | 12,5%          |
| ofatumumab    | 0,0%         |             | 0,0%         | 25,0%        | 0,0%        | 25,0%      | 25,0 %      | 12,5 % | 12,5%          |
| ocrelizumab   | 0,0%         | 0,0%        |              | 25,0%        | 0,0%        | 25,0%      | 25,0 %      | 12,5 % | 12,5%          |
| ponesimod     | 16,7%        | 16,7%       | 16,7%        | 25,0%        | 0,0%        |            | 8,3%        | 8,3%   | 8,3%           |
| DMF           | 16,7%        | 16,7%       | 16,7%        | 33,3%        | 0,0%        | 16,7%      | 0,0%        |        | 0,0%           |
| Teriflunomide | 16,7%        | 16,7%       | 16,7%        | 33,3%        | 0,0%        | 16,7%      | 0,0%        | 0,0%   |                |

4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.2.1.1. Sources de données et méthodes d'estimation

L'étude rapporte des données françaises valorisées par la matrice de pondération française selon le score EDSS portant uniquement sur la France. Les résultats sont présentés de manière détaillée dans l'étude Lebrun-Frenay 2017 et ce en fonction du niveau de handicap.

Le tableau ci-dessous reprend les articles analyses et leurs principaux résultats relatifs aux données de qualité de vie.

Tableau 21. Résultats de la recherche bibliographique sur les utilités – [source de données : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Auteur<br>Pays | Périmètre et méthode                                                                                                                                                                                                                    | Scores d'utilité |         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | EDSS             | Utilité |
| Lebrun-Frenay  | Age moyen : 47.2 ans<br>74% de femmes<br>EDSS moyen : 3.6<br>78% sous DMT<br><br>61% avec SEP-RR<br>22% avec SEP-SP<br>11% avec SEP-PP<br><br>Méthodologie basée sur des questionnaires patients EQ-5D Matrice de pondération française | 0                | 0.896   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 1                | 0.76    |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 2                | 0.709   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 3                | 0.632   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 4                | 0.521   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 5                | 0.478   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 6                | 0.335   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 7                | 0.261   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                         | 8                | 0.169   |

Abréviations : SPP, survie post-progression ; SSP, survie sans progression.

• Désutilités liées aux évènements indésirables

Un décrément d'utilité est également appliqué à chaque effet indésirable survenu dans le cycle. Ces désutilités par événement indésirable sont issues des données extraites de l'évaluation HAS du dossier ocrélizumab.

Tableau 22. Désutilités liées aux Els sérieux intégrés au modèle, source : Avis d'efficience HAS Ocrélizumab 2018– [source de données : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Els                                           | Désutilité | Durée/jours |
|-----------------------------------------------|------------|-------------|
| Réaction liée à la perfusion                  | 0,00       | 14,00       |
| Céphalées                                     | 0,49       | 24,50       |
| Syndrome pseudo-grippal                       | 0,08       | 1,00        |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 0,20       | 14,00       |
| Rhinopharyngite                               | 0,00       | 14,00       |
| Infection des voies urinaires                 | 0,10       | 5,00        |
| Fatigue                                       | 0,00       | 182,50      |
| Dépression                                    | 0,56       | 365,30      |
| Arthralgie                                    | 0,25       | 24,50       |
| Sinusite                                      | 0,00       | 14,00       |
| Douleur dorsale                               | 0,25       | 24,50       |
| Insomnie                                      | 0,00       | 182,50      |
| Bronchite                                     | 0,10       | 14,00       |
| Réaction au site d'injection                  | 0,00       | 14,00       |

## 4.3. Mesure et valorisation des coûts

### 4.3.1.1. Coûts pris en compte

### 4.3.1.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 23. Coûts de la maladie par stade EDSS, source : avis HAS Ocrélizumab 2018 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Score EDSS | Coûts unitaires en €2007 | Coûts unitaires en €2023 <sup>6</sup> |
|------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 0          | 4095,36 €/an             | 4 446,24 €/an                         |
| 1          | 4217,61 €/an             | 4 578,97 €/an                         |
| 2          | 8087,22 €/an             | 8 780,11 €/an                         |
| 3          | 8339,57 €/an             | 9 054,09 €/an                         |
| 4          | 14120,18 €/an            | 15 329,97 €/an                        |
| 5          | 15189,57 €/an            | 16 490,98 €/an                        |
| 6          | 19627,24 €/an            | 21 308,86 €/an                        |
| 7          | 27430,98 €/an            | 29 781,20 €/an                        |
| 8          | 28126,82 €/an            | 30 536,66 €/an                        |
| 9          | 28497,94 €/an            | 30 939,58 €/an                        |

Tableau 24. Coûts annuels désagrégés dans la SEP, source : Lebrun-Frenay 2017 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Coûts annuels                      | EDSS     | EDSS     | EDSS     |
|------------------------------------|----------|----------|----------|
|                                    | 0 - 3    | 4 – 6,5  | 7 – 9    |
| Coûts directs                      | 18 067 € | 25 706 € | 33 420 € |
| Coûts directs en excluant les DMTs | 4 626 €  | 14 117 € | 30 760 € |
| Coûts indirects                    | 4 562 €  | 12 438 € | 14 681 € |

Tableau 25. Ressources consommées. Coûts par cycle (non actualisés) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Ressource               | Coût unitaire |             | Sources                                             |
|-------------------------|---------------|-------------|-----------------------------------------------------|
| Coût d'acquisition      |               |             |                                                     |
|                         | Année 1       | Année > 1   |                                                     |
| Briumvi® (ublituximab)  | ██████████    | ██████████  | Hypothèse de prix                                   |
| Kesimpta® (ofatumumab)  | 23 109,1 €    | 19 807,8 €  | BdM. <a href="http://www.ameli.fr">www.ameli.fr</a> |
| Ocrevus® (ocrelizumab)  | 20 930,48 €   | 20 930,48 € |                                                     |
| Ponvory® (Ponesimod)    | 9 023,46 €    | 9 015,41 €  |                                                     |
| Mavenclad® (Cladribine) | 16 403,52 €   | 16 403,52 € |                                                     |
| Tysabri® (natalizumab)  | 11 963,77 €   | 11 963,77 € |                                                     |

<sup>6</sup> Updated with consumer price index between 2009 and 2023.

| Ressource                                | Coût unitaire                               |             | Sources                     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| Gilenya® (fingolimod)                    | 7 889,92 €                                  | 7 889,92 €  |                             |
| Aubagio® (teriflunomide)                 | 5 864,61 €                                  | 5 864,61 €  |                             |
| Tecfidera® (dimethylfumarate)            | 10 479,80 €                                 | 10 470,80 € |                             |
| Coûts d'administration                   |                                             |             |                             |
| BRIUMVI                                  | 2 114,68 €                                  | 1 057,34 €  | RCP                         |
| KESIMPTA (SOUS CUT)                      | 7,00 €                                      | 0,00 €      | Tarifs forfaits GHS         |
| OCREVUS                                  | 1 586,01 €                                  | 1 057,34 €  |                             |
| LEMTRADA                                 | 6 872,71 €                                  | 6 872,71 €  |                             |
| TYSABRI                                  | 528,67 €                                    | 0,00 €      |                             |
| GILENYA                                  | 2 114,68 €                                  | 1 057,34 €  |                             |
| Coûts liés aux événements indésirables   |                                             |             |                             |
|                                          | Coûts moyens à l'année + transport (€ 2023) |             |                             |
| Réaction liée à la perfusion             | 1 314,03 €                                  |             | ENC                         |
| Céphalée                                 | 1 223,23 €                                  |             | Tarif forfaits GHS          |
| Syndrôme pseudo grippal                  | 3 222,06 €                                  |             |                             |
| Infection des voies respiratoires        | 2 274,36 €                                  |             |                             |
| Rhinopharyngite                          | 1 337,61 €                                  |             |                             |
| Infection des voies urinaires            | 3 407,12 €                                  |             |                             |
| Fatigue                                  | 1 534,53 €                                  |             |                             |
| Erythème au site d'injection             | 2 384,60 €                                  |             |                             |
| Dépression                               | 1 421,42 €                                  |             |                             |
| Arthralgie                               | 1 496,76 €                                  |             |                             |
| Sinusite                                 | 1 169,16 €                                  |             |                             |
| Douleur dorsale                          | 1 535,29 €                                  |             |                             |
| Insomnie                                 | 821,98 €                                    |             |                             |
| Bronchite                                | 4 666,54 €                                  |             |                             |
| Réaction au site d'injection             | 849,69 €                                    |             |                             |
| Coûts de suivi en fonction du traitement |                                             |             |                             |
| Briumvi® (ublituximab)                   | 40,00 €                                     | 0,00 €      | RCP                         |
| Kesimpta® (ofatumumab)                   | 35,00 €                                     | 0,00 €      | Avis d'experts              |
| Ocrevus® (ocrelizumab)                   | 70,00 €                                     | 0,00 €      | Nomenclature (www.ameli.fr) |
| Ponvory® (Ponesimod)                     | 527,03 €                                    | 288,00 €    |                             |
| Mavenclad® (Cladribine)                  | 338,98 €                                    | 132,10 €    |                             |

| Ressource                                                                                 | Coût unitaire |          | Sources                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|------------------------------------------------|
| Tysabri® (natalizumab)                                                                    | 64,03 €       | 0,00 €   |                                                |
| Gilenya® (fingolimod)                                                                     | 18,25 €       | 0,00 €   |                                                |
| Aubagio® (teriflunomide)                                                                  | 246,50 €      | 127,50 € |                                                |
| Tecfidera® (dimethylfumarate)                                                             | 53,00 €       | 21,00 €  |                                                |
| Fin de vie (transports inclus)                                                            |               |          |                                                |
| Tous traitements                                                                          | 6 682,08 €    |          | Tarifs GHMs moyen agrégés + transport (€ 2022) |
| * inclus les coûts de suivi spécifiques au traitement et les coûts de suivi de la maladie |               |          |                                                |

## 4.4. Validation

### Validation interne

Tableau 26. Validité interne du modèle sur la progression du handicap et la production de bénéfices associés – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | AVs    | QALYs  |
|---------------|--------|--------|
| teriflunomide | 20 493 | 11 723 |
| DMF           | 20 551 | 12 379 |
| ponesimod     | 20 561 | 12 501 |
| fingolimod    | 20 561 | 12 518 |
| ofatumumab    | 20 623 | 13 299 |
| ublituximab   | 20 628 | 13 353 |
| ocrelizumab   | 20 654 | 13 691 |
| natalizumab   | 20 654 | 13 698 |

### Validation croisée

Tableau 27. Validité externe du modèle : comparaison au dossier CEESP ocrelizumab en QALYs générés– [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | QALYs modèle ublituximab | Ecarts relatifs versus teriflunomide – modèle ublituximab | QALYs modèle ocrelizumab | Ecarts relatifs versus teriflunomide – modèle ocrelizumab |
|---------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| teriflunomide | 9,69                     | -                                                         | 6,93                     | -                                                         |
| DMF           | 9,74                     | 0.05                                                      | 7,03                     | 0.1                                                       |
| fingolimod    | 9,71                     | 0.02                                                      | 6,89                     | -0.04                                                     |
| ocrelizumab   | 10,39                    | 0.70                                                      | 7,89                     | 0.96                                                      |
| natalizumab   | 9,90                     | 0.21                                                      | 7,39                     | 0.40                                                      |

Tableau 28. Validité externe du modèle : comparaison au dossier CEESP ocrelizumab en années de vie générées - [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | AVs modèle ublituximab | AVs modèle ocrelizumab |
|---------------|------------------------|------------------------|
| teriflunomide | 17,06                  | 16,84                  |

|             |       |       |
|-------------|-------|-------|
| DMF         | 17,07 | 16,85 |
| fingolimod  | 17,06 | 16,84 |
| ocrelizumab | 17,12 | 16,92 |
| natalizumab | 17,10 | 16,89 |

## 4.5. Exploration de l'incertitude (méthode)

Tableau 29. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Paramètre                                             | DSA                                              | PSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                       | Variation                                        | Distribution                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Justification                    |
| Âge                                                   | +/- 20%                                          | Lognormal( $\ln(\text{age})$ ; 0.2)                                                                                                                                                                                                                                                                          | Supérieur à 0                    |
| % femme                                               | +/- 20%                                          | Beta                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Compris entre 0 et 1             |
| Répartition dans les scores EDSS à l'entrée du modèle | Non                                              | Dirichlet sur loi Gamma inverse à partir des effectifs de la population de référence dans chaque score EDSS et en appliquant un ALEA uniforme entre 0 et 1                                                                                                                                                   | Nombre de patients $\geq 0$      |
| EI coefficient de variation de la fréquence           | coefficient de variation de la fréquence +/- 20% | Pondération de la fréquence par l'application d'un coefficient égal à 1 auquel est ajoutée une variation issue d'une loi normale (0 ;0,2)                                                                                                                                                                    | Fréquence des EIs Supérieure à 0 |
| Taux de retraitement                                  | +/- 20%                                          | Beta (900 ;100)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Compris entre 0 et 1             |
| Probabilités de transition entre stade EDSS           | Non                                              | Décomposition de Dirichlet à partir d'une loi Gamma Inverse.<br><br>Les effectifs de transition sont estimés à partir de la taille de la cohorte, puis une loi Gamma inverse de coefficient (ALEA(), Effectif) permet d'estimer les effectifs par score EDSS et de recalculer les probabilités de transition | Compris entre 0 et 1             |
| Taux annualisé de poussées (ARR)                      | Coefficient de variation +/-20%                  | Lognormal ( $\ln(\text{ARR})$ ; 0.2)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Supérieur à 0                    |
| Ratio standardisé de mortalité (SMR)                  | Coefficient de variation +/-20%                  | Lognormal( $\ln(\text{SMR})$ ; 0.2)                                                                                                                                                                                                                                                                          | Supérieur à 0                    |
| Efficacité sur le handicap                            | IC 95%                                           | Lognormal( $\ln(\text{HR})$ ;SE)                                                                                                                                                                                                                                                                             | Supérieur à 0                    |
| Efficacité ARR                                        | IC 95%                                           | Lognormal( $\ln(\text{RR})$ ;SE)                                                                                                                                                                                                                                                                             | Supérieur à 0                    |
| Taux d'arrêt de traitement                            | Coefficient de variation +/-20%                  | Beta                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Compris entre 0 et 1             |
| Utilités liées aux états de santé – stade EDSS        | Coefficient de variation +/-20%                  | Pondération de la fréquence par l'application d'un coefficient égal à 1 auquel est ajoutée une variation issue d'une loi normale (0 ;0,2)<br><br>Si utilité max>1 alors borne max = 1                                                                                                                        | Compris entre 0 et 1             |
| Désutilité liée aux poussées                          | Coefficient de variation +/-20%                  | Gamma avec dispersion de 20%                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Supérieur à 0                    |

| Paramètre                | DSA                             | PSA                          |               |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------|
|                          | Variation                       | Distribution                 | Justification |
| Désutilités liées aux EI | Coefficient de variation +/-20% | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coût d'administration    | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coûts de monitoring      | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coûts du handicap        | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coûts des poussées       | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coût des EI              | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |
| Coût de fin de vie       | +/- 20%                         | Gamma avec dispersion de 20% | Supérieur à 0 |

## 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.6.1.1. Résultats de l'étude de coût

Le tableau ci-dessous présente les coûts par poste (acquisition, administration, suivi, effets indésirables, prise en charge du handicap, prise en charge des poussées et coûts de fin de vie) pour l'analyse principale réalisée sur un horizon temporel de 30 ans.

Tableau 30. Coûts en fonction des différents postes sur 30 ans et actualisé à 2.5%- [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Etats de santé | ublituximab   | ofatumumab    | ocrelizumab   | ponesimod     | DMF           | teriflunomide |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Acquisition    | ██████ €      | 259 633 000 € | 275 774 749 € | 198 443 987 € | 211 344 363 € | 176 346 553 € |
| Administration | 29 608 241 €  | 20 246 939 €  | 30 585 147 €  | 25 376 457 €  | 17 901 414 €  | 17 469 430 €  |
| Monitoring     | 887 775 €     | 1 033 334 €   | 1 047 403 €   | 1 139 025 €   | 1 647 777 €   | 838 045 €     |
| Els            | 1 832 707 €   | 1 843 269 €   | 1 819 866 €   | 1 209 285 €   | 1 600 555 €   | 1 975 130 €   |
| SEP            | ██████        | 227 489 628 € | 218 827 399 € | 237 138 516 € | 240 666 411 € | 251 474 023 € |
| Poussées       | 7 659 525 €   | 7 848 061 €   | 8 205 205 €   | 9 219 789 €   | 9 611 564 €   | 11 070 441 €  |
| Décès          | 576 850 €     | 584 500 €     | 567 538 €     | 603 267 €     | 611 314 €     | 634 748 €     |
| Total          | 560 938 319 € | 518 678 732 € | 536 827 307 € | 473 130 326 € | 483 383 397 € | 459 808 372 € |

#### 4.6.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Le tableau ci-dessous présente les résultats en QALY et en année de vie obtenus pour l'analyse principale réalisée sur un horizon temporel de 30 ans.

Tableau 31. Résultats de santé en fonction de l'état de santé sur 30 ans et actualisé à 2.5% - [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Etats de santé                     | ublituximab | ofatumumab | ocrelizumab | ponesimod | DMF    | teriflunomide |
|------------------------------------|-------------|------------|-------------|-----------|--------|---------------|
| Résultats sur les QALYs désagrégés |             |            |             |           |        |               |
| SEP                                | 13 195      | 13 099     | 13 354      | 12 827    | 12 726 | 12 422        |
| Els                                | -45         | -57        | -56         | -49       | -57    | -39           |

|                                        |               |               |               |               |               |               |
|----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Poussées</b>                        | -15           | -15           | -16           | -17           | -18           | -21           |
| <b>Total QALYs</b>                     | <b>13 135</b> | <b>13 026</b> | <b>13 282</b> | <b>12 760</b> | <b>12 650</b> | <b>12 363</b> |
| <b>Diff ublituximab versus</b>         | <b>-</b>      | <b>109</b>    | <b>-147</b>   | <b>375</b>    | <b>485</b>    | <b>772</b>    |
| <b>Résultats sur les Années de vie</b> |               |               |               |               |               |               |
| <b>Total Années de vie</b>             | <b>20 608</b> | <b>20 600</b> | <b>20 621</b> | <b>20 574</b> | <b>20 565</b> | <b>20 536</b> |

## 4.6.2. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.6.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Les analyses de sensibilité menées sur les choix structurants, ne modifient la place d'ublituximab qui reste dominé strictement.

La frontière d'efficacité est toujours constituée de teriflunomide, ponesimod et ocrelizumab.

**Tableau 32. Résultats des analyses de sensibilité de l'analyse coût-efficacité, réalisée sur les choix structurants- [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

|                    |                         |        | Analyse de sensibilité |               |        |        |                      | Frontière d'efficacité analyse coût efficacité et coût-utilité |  |
|--------------------|-------------------------|--------|------------------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------------------------------------------------|--|
| Analyse principale |                         |        | Traitement             | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY                                                      |  |
|                    |                         |        | teriflunomide          | 459 808 372 € | 20 536 | 12 363 | NA                   | NA                                                             |  |
|                    |                         |        | ponesimod              | 473 130 326 € | 20 574 | 12 760 | 346 963 €            | 33 510 €                                                       |  |
|                    |                         |        | DMF                    | 483 383 397 € | 20 565 | 12 650 | Dominé strictement   | Dominé strictement                                             |  |
|                    |                         |        | ofatumumab             | 518 678 732 € | 20 600 | 13 026 | Dominé par extension | Dominé par extension                                           |  |
|                    |                         |        | ocrelizumab            | 536 827 307 € | 20 621 | 13 282 | 1 363 908 €          | 122 193 €                                                      |  |
|                    |                         |        | ublituximab            | 560 938 319 € | 20 608 | 13 135 | Dominé strictement   | Dominé strictement                                             |  |
| CS1                | Horizon temporel 30 ans | 20 ans | Traitement             | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY                                                      |  |
|                    |                         |        | teriflunomide          | 346 076 486 € | 15 671 | 9 720  | NA                   | NA                                                             |  |
|                    |                         |        | ponesimod              | 357 627 242 € | 15 680 | 9 982  | 1 288 389 €          | 44 036 €                                                       |  |
|                    |                         |        | DMF                    | 369 619 874 € | 15 678 | 9 913  | Dominé strictement   | Dominé strictement                                             |  |
|                    |                         |        | ofatumumab             | 409 657 264 € | 15 687 | 10 186 | Dominé par extension | Dominé par extension                                           |  |
|                    |                         |        | ocrelizumab            | 425 802 614 € | 15 692 | 10 356 | 5 568 972 €          | 182 271 €                                                      |  |
|                    |                         |        | ublituximab            | 445 667 712 € | 15 689 | 10 246 | Dominé strictement   | Dominé strictement                                             |  |

|     |                    |        |               |               |        |        |                      |                      |
|-----|--------------------|--------|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| CS2 |                    | 40 ans | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                    |        | teriflunomide | 532 665 839 € | 23 761 | 13 987 | NA                   | NA                   |
|     |                    |        | ponesimod     | 548 042 176 € | 23 863 | 14 494 | 150 071 €            | 30 286 €             |
|     |                    |        | DMF           | 556 543 808 € | 23 836 | 14 342 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                    |        | ofatumumab    | 589 456 147 € | 23 922 | 14 792 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                    |        | ocrelizumab   | 608 735 268 € | 23 978 | 15 115 | 531 711 €            | 97 792 €             |
|     |                    |        | ublituximab   | 635 250 163 € | 23 949 | 14 952 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CS3 | Actualisation 2.5% | 0%     | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                    |        | teriflunomide | 644 193 158 € | 28 429 | 16 872 | NA                   | NA                   |
|     |                    |        | ponesimod     | 660 371 614 € | 28 497 | 17 463 | 237 382 €            | 27 404 €             |
|     |                    |        | DMF           | 670 522 913 € | 28 482 | 17 298 | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|     |                    |        | ofatumumab    | 703 887 831 € | 28 543 | 17 838 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                    |        | ocrelizumab   | 727 041 164 € | 28 580 | 18 216 | 812 221 €            | 88 487 €             |
|     |                    |        | ublituximab   | 757 215 338 € | 28 557 | 18 007 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CS4 |                    | 4,5%   | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                    |        | teriflunomide | 363 552 429 € | 16 408 | 9 981  | NA                   | NA                   |
|     |                    |        | ponesimod     | 375 344 871 € | 16 433 | 10 281 | 475 530 €            | 39 332 €             |
|     |                    |        | DMF           | 385 329 257 € | 16 427 | 10 197 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                    |        | ofatumumab    | 420 856 852 € | 16 450 | 10 489 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                    |        | ocrelizumab   | 436 178 152 € | 16 463 | 10 682 | 1 998 974 €          | 151 703 €            |
|     |                    |        |               |               |        |        |                      |                      |

|     |                                          |                                         |               |               |        |        |                      |                      |
|-----|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
|     |                                          |                                         | ublituximab   | 457 230 475 € | 16 455 | 10 568 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CS5 | Répartition score EDSS – Essais ULTIMATE | Borne basse                             | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                                          |                                         | teriflunomide | 457 155 263 € | 20 546 | 12 492 | NA                   | NA                   |
|     |                                          |                                         | ponesimod     | 470 630 211 € | 20 582 | 12 882 | 365 001 €            | 34 509 €             |
|     |                                          |                                         | DMF           | 480 911 558 € | 20 574 | 12 773 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                          |                                         | ofatumumab    | 516 276 311 € | 20 607 | 13 140 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                          |                                         | ocrelizumab   | 534 486 753 € | 20 627 | 13 391 | 1 439 557 €          | 125 566 €            |
|     |                                          |                                         | ublituximab   | 558 700 830 € | 20 614 | 13 248 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CS6 |                                          | Borne haute                             | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                                          |                                         | teriflunomide | 462 759 197 € | 20 520 | 12 202 | NA                   | NA                   |
|     |                                          |                                         | ponesimod     | 475 876 560 € | 20 560 | 12 604 | 330 926 €            | 32 598 €             |
|     |                                          |                                         | DMF           | 486 049 950 € | 20 551 | 12 494 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                          |                                         | ofatumumab    | 521 124 484 € | 20 587 | 12 877 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                          |                                         | ocrelizumab   | 539 131 780 € | 20 609 | 13 136 | 1 296 192 €          | 119 035 €            |
|     |                                          |                                         | ublituximab   | 563 023 358 € | 20 595 | 12 986 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CS7 | Répartition score EDSS – Essais ULTIMATE | Population naïve évaluation ocrelizumab | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|     |                                          |                                         | teriflunomide | 462 759 197 € | 20 520 | 12 202 | NA                   | NA                   |
|     |                                          |                                         | ponesimod     | 475 876 560 € | 20 560 | 12 604 | 330 926 €            | 32 598 €             |
|     |                                          |                                         | DMF           | 486 049 950 € | 20 551 | 12 494 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

|     |                                                       |               |               |               |        |                           |                           |                           |
|-----|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|     |                                                       |               | ofatumumab    | 521 124 484 € | 20 587 | 12 877                    | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|     |                                                       |               | ocrelizumab   | 539 131 780 € | 20 609 | 13 136                    | 1 296 192 €               | 119 035 €                 |
|     |                                                       |               | ublituximab   | 563 023 358 € | 20 595 | 12 986                    | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CS8 | Population<br>prétraitée<br>évaluation<br>ocrelizumab | Traitement    | coûts totaux  | AVGs          | QALYs  | RDCR/AVG                  | RDCR/QALY                 |                           |
|     |                                                       | teriflunomide | 462 759 197 € | 20 520        | 12 202 | NA                        | NA                        |                           |
|     |                                                       | ponesimod     | 475 876 560 € | 20 560        | 12 604 | 330 926 €                 | 32 598 €                  |                           |
|     |                                                       | DMF           | 486 049 950 € | 20 551        | 12 494 | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |                           |
|     |                                                       | ofatumumab    | 521 124 484 € | 20 587        | 12 877 | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |                           |
|     |                                                       | ocrelizumab   | 539 131 780 € | 20 609        | 13 136 | 1 296 192 €               | 119 035 €                 |                           |
|     |                                                       | ublituximab   | 563 023 358 € | 20 595        | 12 986 | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |                           |
|     |                                                       |               |               |               |        |                           |                           |                           |

#### 4.6.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Les analyses de sensibilité menées sur les choix de modélisation, ne modifient la place d'ublituximab qui reste dominé strictement.

La frontière d'efficience est toujours constituée de teriflunomide, ponesimod et ocrelizumab, sauf dans le scénario testant les bornes inférieures des intervalles de confiance des HR de progression du handicap. Dans cet unique scénario, ublituximab est sur la frontière d'efficience, juste après ocrelizumab et présente un RDCR de 203 692 €/QALY.

**Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation-[source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

|                    | Analyse de sensi-<br>bilité |            |              |      |       |          |           |
|--------------------|-----------------------------|------------|--------------|------|-------|----------|-----------|
| Analyse principale |                             | Traitement | coûts totaux | AVGs | QALYs | RDCR/AVG | RDCR/QALY |

|     |                                         |                                                                |                      |                     |             |              |                      |                      |
|-----|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|     |                                         |                                                                | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|     |                                         |                                                                | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 760       | 346 963 €            | 33 510 €             |
|     |                                         |                                                                | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                         |                                                                | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                         |                                                                | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 282       | 1 363 908 €          | 122 193 €            |
|     |                                         |                                                                | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                         |                                                                |                      |                     |             |              |                      |                      |
| CM1 | Avec séquences de traitements "Experts" | Séquences de traitements "Avis HAS"                            | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                         |                                                                | <b>teriflunomide</b> | 451 825 434 €       | 20 530      | 12 313       | NA                   | NA                   |
|     |                                         |                                                                | <b>ponesimod</b>     | 465 935 386 €       | 20 568      | 12 708       | 372 210 €            | 35 727 €             |
|     |                                         |                                                                | <b>DMF</b>           | 475 215 248 €       | 20 560      | 12 599       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                         |                                                                | <b>ofatumumab</b>    | 493 718 836 €       | 20 588      | 12 902       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                         |                                                                | <b>ocrelizumab</b>   | 512 349 139 €       | 20 609      | 13 162       | 1 123 373 €          | 102 304 €            |
|     |                                         |                                                                | <b>ublituximab</b>   | 539 745 749 €       | 20 598      | 13 033       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM2 |                                         | Séquences de traitements identiques pour tous les comparateurs | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                         |                                                                | <b>teriflunomide</b> | 410 371 547 €       | 20 522      | 12 174       | NA                   | NA                   |
|     |                                         |                                                                | <b>ponesimod</b>     | 420 377 506 €       | 20 558      | 12 555       | 278 295 €            | 26 269 €             |
|     |                                         |                                                                | <b>DMF</b>           | 432 723 960 €       | 20 552      | 12 458       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                         |                                                                | <b>ofatumumab</b>    | 511 755 761 €       | 20 597      | 12 986       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                         |                                                                | <b>ocrelizumab</b>   | 530 083 965 €       | 20 618      | 13 243       | 1 819 075 €          | 159 623 €            |
|     |                                         |                                                                |                      |                     |             |              |                      |                      |

|     |                                                                    |                                                                                                       |                      |                     |             |              |                      |                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ublituximab</b>   | 555 220 514 €       | 20 606      | 13 102       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM3 |                                                                    | Sans séquences de traitement : les patients ne reçoivent plus de DMT après leur 1 <sup>er</sup> arrêt | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>teriflunomide</b> | 343 246 563 €       | 20 438      | 11 360       | NA                   | NA                   |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ponesimod</b>     | 358 203 098 €       | 20 488      | 11 847       | 300 798 €            | 30 711 €             |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>DMF</b>           | 363 562 426 €       | 20 468      | 11 630       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ofatumumab</b>    | 451 313 852 €       | 20 534      | 12 324       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ocrelizumab</b>   | 470 466 842 €       | 20 558      | 12 602       | 1 595 343 €          | 148 742 €            |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ublituximab</b>   | 503 327 428 €       | 20 554      | 12 557       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM4 | Taux de retraitement en 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne | -20%                                                                                                  | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>teriflunomide</b> | 430 402 576 €       | 20 512      | 12 122       | NA                   | NA                   |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ponesimod</b>     | 445 056 843 €       | 20 554      | 12 546       | 352 566 €            | 34 533 €             |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>DMF</b>           | 453 164 221 €       | 20 542      | 12 404       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ofatumumab</b>    | 501 879 594 €       | 20 584      | 12 859       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ocrelizumab</b>   | 520 299 957 €       | 20 606      | 13 120       | 1 448 654 €          | 131 100 €            |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ublituximab</b>   | 546 629 478 €       | 20 595      | 12 998       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM5 |                                                                    | 100% de retraitement                                                                                  | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>teriflunomide</b> | 477 461 408 €       | 20 549      | 12 506       | NA                   | NA                   |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>ponesimod</b>     | 489 825 973 €       | 20 586      | 12 887       | 339 310 €            | 32 476 €             |
|     |                                                                    |                                                                                                       | <b>DMF</b>           | 501 523 214 €       | 20 579      | 12 796       | Dominé strictement   | Dominé par extension |

|     |                                             |                                             |                      |                     |             |              |                      |                      |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|     |                                             |                                             | <b>ofatumumab</b>    | 528 730 202 €       | 20 609      | 13 125       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                             |                                             | <b>ocrelizumab</b>   | 546 712 464 €       | 20 629      | 13 377       | 1 302 266 €          | 115 919 €            |
|     |                                             |                                             | <b>ublituximab</b>   | 569 489 732 €       | 20 615      | 13 216       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM6 | Score EDSS d'arrêt des traitements : EDSS 7 | EDSS 6                                      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                             |                                             | <b>teriflunomide</b> | 443 690 879 €       | 20 514      | 12 220       | NA                   | NA                   |
|     |                                             |                                             | <b>ponesimod</b>     | 457 687 640 €       | 20 551      | 12 605       | 374 591 €            | 36 289 €             |
|     |                                             |                                             | <b>DMF</b>           | 467 113 822 €       | 20 543      | 12 500       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                             |                                             | <b>ofatumumab</b>    | 503 784 003 €       | 20 579      | 12 877       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                             |                                             | <b>ocrelizumab</b>   | 522 524 177 €       | 20 600      | 13 133       | 1 330 080 €          | 122 860 €            |
|     |                                             |                                             | <b>ublituximab</b>   | 543 668 491 €       | 20 586      | 12 979       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM7 |                                             | EDSS 8                                      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                             |                                             | <b>teriflunomide</b> | 471 106 380 €       | 20 549      | 12 446       | NA                   | NA                   |
|     |                                             |                                             | <b>ponesimod</b>     | 483 268 312 €       | 20 587      | 12 846       | 317 330 €            | 30 389 €             |
|     |                                             |                                             | <b>DMF</b>           | 494 028 656 €       | 20 578      | 12 733       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|     |                                             |                                             | <b>ofatumumab</b>    | 527 458 577 €       | 20 612      | 13 104       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|     |                                             |                                             | <b>ocrelizumab</b>   | 544 759 046 €       | 20 632      | 13 356       | 1 386 301 €          | 120 515 €            |
|     |                                             |                                             | <b>ublituximab</b>   | 570 943 744 €       | 20 620      | 13 216       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM8 |                                             | Pas d'arrêt avec la progression du handicap | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|     |                                             |                                             | <b>teriflunomide</b> | 485 924 738 €       | 20 551      | 12 443       | NA                   | NA                   |

|      |                                                                                                  |                                                       |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ponesimod</b>     | 495 652 150 €       | 20 589      | 12 843       | 257 224 €            | 24 310 €             |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>DMF</b>           | 506 907 880 €       | 20 580      | 12 731       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ofatumumab</b>    | 537 197 107 €       | 20 613      | 13 102       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ocrelizumab</b>   | 553 073 748 €       | 20 633      | 13 354       | 1 320 785 €          | 112 352 €            |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ublituximab</b>   | 581 654 287 €       | 20 621      | 13 214       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM9  | Matrices de transition du rapport de l'ICER 2023<br>RRMS to RRMS<br>RRMS to SPMS<br>SPMS to SPMS | -20% - Proba de transitions vers stade EDSS supérieur | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>teriflunomide</b> | 428 979 159 €       | 20 645      | 13 691       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ponesimod</b>     | 445 153 617 €       | 20 669      | 13 985       | 683 266 €            | 54 959 €             |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>DMF</b>           | 454 751 143 €       | 20 663      | 13 897       | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ofatumumab</b>    | 491 809 686 €       | 20 684      | 14 169       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ocrelizumab</b>   | 511 642 027 €       | 20 697      | 14 359       | 2 348 667 €          | 178 080 €            |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ublituximab</b>   | 536 142 883 €       | 20 689      | 14 258       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM10 |                                                                                                  | +20% - Proba de transitions vers stade EDSS supérieur | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>teriflunomide</b> | 492 070 410 €       | 20 392      | 10 919       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ponesimod</b>     | 503 119 061 €       | 20 448      | 11 398       | 197 542 €            | 23 059 €             |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>DMF</b>           | 513 815 775 €       | 20 436      | 11 270       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ofatumumab</b>    | 548 129 091 €       | 20 488      | 11 741       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                                  |                                                       | <b>ocrelizumab</b>   | 564 691 297 €       | 20 520      | 12 064       | 863 750 €            | 92 509 €             |

|      |                                                                                                             |                  |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                                                                                             |                  | <b>ublituximab</b>   | 587 841 586 €       | 20 499      | 11 866       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM11 | Matrices de transition London Ontario Dossier CEESP OCREVUS<br>RRMS to RRMS<br>RRMS to SPMS<br>SPMS to SPMS |                  | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                                             |                  | <b>teriflunomide</b> | 540 142 847 €       | 20 301      | 9 296        | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ponesimod</b>     | 554 014 062 €       | 20 337      | 9 601        | 384 585 €            | 45 614 €             |
|      |                                                                                                             |                  | <b>DMF</b>           | 564 054 961 €       | 20 328      | 9 515        | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ofatumumab</b>    | 601 199 316 €       | 20 363      | 9 837        | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ocrelizumab</b>   | 618 799 141 €       | 20 388      | 10 068       | 1 262 689 €          | 138 687 €            |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ublituximab</b>   | 640 686 475 €       | 20 371      | 9 921        | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM12 | Matrice de transition Cohorte British Columbia<br>RRMS to RRMS<br>Puis matrices Dossier OCREVUS             |                  | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                                             |                  | <b>teriflunomide</b> | 490 697 413 €       | 20 416      | 10 826       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ponesimod</b>     | 501 651 871 €       | 20 457      | 11 262       | 264 841 €            | 25 146 €             |
|      |                                                                                                             |                  | <b>DMF</b>           | 512 140 802 €       | 20 447      | 11 144       | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ofatumumab</b>    | 545 985 946 €       | 20 488      | 11 593       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ocrelizumab</b>   | 561 896 112 €       | 20 515      | 11 909       | 1 037 805 €          | 93 128 €             |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ublituximab</b>   | 585 244 833 €       | 20 497      | 11 707       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM13 | ARR – rapport de l'ICER 2023                                                                                | -20% sur les ARR | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                                             |                  | <b>teriflunomide</b> | 457 594 284 €       | 20 536      | 12 367       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                                             |                  | <b>ponesimod</b>     | 471 286 368 €       | 20 574      | 12 764       | 356 603 €            | 34 497 €             |
|      |                                                                                                             |                  | <b>DMF</b>           | 481 461 085 €       | 20 565      | 12 654       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

|      |                                 |                     |                      |                     |             |              |                           |                           |
|------|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|      |                                 |                     | <b>ofatumumab</b>    | 517 109 120 €       | 20 600      | 13 029       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                 |                     | <b>ocrelizumab</b>   | 535 186 266 €       | 20 621      | 13 285       | 1 368 253 €               | 122 653 €                 |
|      |                                 |                     | <b>ublituximab</b>   | 559 406 415 €       | 20 608      | 13 138       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM14 |                                 | +20% sur les<br>ARR | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                 |                     | <b>teriflunomide</b> | 462 022 460 €       | 20 536      | 12 359       | NA                        | NA                        |
|      |                                 |                     | <b>ponesimod</b>     | 474 974 284 €       | 20 574      | 12 757       | 337 323 €                 | 32 527 €                  |
|      |                                 |                     | <b>DMF</b>           | 485 305 710 €       | 20 565      | 12 647       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                 |                     | <b>ofatumumab</b>    | 520 248 344 €       | 20 600      | 13 023       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                 |                     | <b>ocrelizumab</b>   | 538 468 348 €       | 20 621      | 13 279       | 1 359 563 €               | 121 733 €                 |
|      |                                 |                     | <b>ublituximab</b>   | 562 470 224 €       | 20 608      | 13 132       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM15 |                                 | Tremlett 2008 (9)   | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                 |                     | <b>teriflunomide</b> | 452 705 944 €       | 20 536      | 12 376       | NA                        | NA                        |
|      |                                 |                     | <b>ponesimod</b>     | 467 195 814 €       | 20 574      | 12 772       | 377 381 €                 | 36 641 €                  |
|      |                                 |                     | <b>DMF</b>           | 477 201 844 €       | 20 565      | 12 662       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                 |                     | <b>ofatumumab</b>    | 513 616 370 €       | 20 600      | 13 036       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                 |                     | <b>ocrelizumab</b>   | 531 502 035 €       | 20 621      | 13 292       | 1 376 953 €               | 123 588 €                 |
|      |                                 |                     | <b>ublituximab</b>   | 555 990 414 €       | 20 608      | 13 145       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM16 | SMR – rapport de<br>l'ICER 2023 | -20% SMR            | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                 |                     | <b>teriflunomide</b> | 464 010 027 €       | 20 711      | 12 448       | NA                        | NA                        |

|      |  |               |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|--|---------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |  |               | <b>ponesimod</b>     | 477 168 213 €       | 20 742      | 12 848       | 415 570 €            | 32 939 €             |
|      |  |               | <b>DMF</b>           | 487 452 260 €       | 20 735      | 12 737       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  |               | <b>ofatumumab</b>    | 522 485 179 €       | 20 763      | 13 115       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |               | <b>ocrelizumab</b>   | 540 595 787 €       | 20 781      | 13 371       | 1 649 135 €          | 121 225 €            |
|      |  |               | <b>ublituximab</b>   | 564 895 901 €       | 20 770      | 13 224       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM17 |  | +20% SMR      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |  |               | <b>teriflunomide</b> | 455 709 124 €       | 20 365      | 12 279       | NA                   | NA                   |
|      |  |               | <b>ponesimod</b>     | 469 183 081 €       | 20 409      | 12 674       | 301 340 €            | 34 060 €             |
|      |  |               | <b>DMF</b>           | 479 407 287 €       | 20 399      | 12 565       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  |               | <b>ofatumumab</b>    | 514 952 152 €       | 20 439      | 12 939       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |               | <b>ocrelizumab</b>   | 533 133 310 €       | 20 464      | 13 194       | 1 174 288 €          | 123 147 €            |
|      |  |               | <b>ublituximab</b>   | 557 060 820 €       | 20 448      | 13 047       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM18 |  | Sadovnik 1992 | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |  |               | <b>teriflunomide</b> | 460 298 757 €       | 20 555      | 12 371       | NA                   | NA                   |
|      |  |               | <b>ponesimod</b>     | 473 588 296 €       | 20 593      | 12 770       | 349 035 €            | 33 275 €             |
|      |  |               | <b>DMF</b>           | 483 837 418 €       | 20 584      | 12 659       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  |               | <b>ofatumumab</b>    | 519 103 623 €       | 20 619      | 13 038       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |               | <b>ocrelizumab</b>   | 537 292 353 €       | 20 641      | 13 295       | 1 329 216 €          | 121 511 €            |

|      |                                       |                      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                       |                      | <b>ublituximab</b>   | 561 395 079 €       | 20 627      | 13 147       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM19 | Méta-analyse de Samjoo 2022 (ARR) (8) | IC à 95% borne basse | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                       |                      | <b>teriflunomide</b> | 458 189 163 €       | 20 536      | 12 366       | NA                   | NA                   |
|      |                                       |                      | <b>ponesimod</b>     | 471 176 366 €       | 20 574      | 12 764       | 338 245 €            | 32 614 €             |
|      |                                       |                      | <b>DMF</b>           | 481 819 788 €       | 20 565      | 12 653       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                       |                      | <b>ofatumumab</b>    | 517 183 257 €       | 20 600      | 13 029       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                       |                      | <b>ocrelizumab</b>   | 535 201 339 €       | 20 621      | 13 285       | 1 370 931 €          | 122 961 €            |
|      |                                       |                      | <b>ublituximab</b>   | 559 202 591 €       | 20 608      | 13 139       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM20 |                                       | IC à 95% borne haute | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                       |                      | <b>teriflunomide</b> | 461 994 536 €       | 20 536      | 12 359       | NA                   | NA                   |
|      |                                       |                      | <b>ponesimod</b>     | 475 917 896 €       | 20 574      | 12 755       | 362 627 €            | 35 128 €             |
|      |                                       |                      | <b>DMF</b>           | 485 350 380 €       | 20 565      | 12 646       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                       |                      | <b>ofatumumab</b>    | 520 718 778 €       | 20 600      | 13 022       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                       |                      | <b>ocrelizumab</b>   | 538 890 709 €       | 20 621      | 13 278       | 1 348 401 €          | 120 495 €            |
|      |                                       |                      | <b>ublituximab</b>   | 563 342 206 €       | 20 608      | 13 130       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM21 | Méta-analyse de l'ICER 2023           |                      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                       |                      | <b>teriflunomide</b> | 459 397 409 €       | 20 537      | 12 376       | NA                   | NA                   |
|      |                                       |                      | <b>ponesimod</b>     | 473 321 774 €       | 20 572      | 12 741       | 394 164 €            | 38 140 €             |
|      |                                       |                      | <b>DMF</b>           | 484 277 743 €       | 20 561      | 12 608       | Dominé par extension | Dominé par extension |

|      |                                                                   |                         |                      |                     |             |              |                           |                           |
|------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|      |                                                                   |                         | <b>ofatumumab</b>    | 519 297 543 €       | 20 596      | 12 984       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                                                   |                         | <b>ocrelizumab</b>   | 533 753 912 €       | 20 633      | 13 445       | 984 207 €                 | 85 919 €                  |
|      |                                                                   |                         | <b>ublituximab</b>   | 560 949 029 €       | 20 607      | 13 128       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM22 | Méta-analyse de<br>Samjoo 2022<br>(CDP-6 pour le<br>handicap) (8) | IC à 95% borne<br>basse | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                                                   |                         | <b>teriflunomide</b> | 436 799 750 €       | 20 634      | 13 529       | NA                        | NA                        |
|      |                                                                   |                         | <b>ponesimod</b>     | 447 499 176 €       | 20 676      | 14 058       | 255 421 €                 | 20 219 €                  |
|      |                                                                   |                         | <b>DMF</b>           | 461 968 153 €       | 20 654      | 13 758       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                                                   |                         | <b>ofatumumab</b>    | 496 790 164 €       | 20 680      | 14 100       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                                                   |                         | <b>ocrelizumab</b>   | 514 311 979 €       | 20 701      | 14 402       | 2 667 453 €               | 194 217 €                 |
|      |                                                                   |                         | <b>ublituximab</b>   | 535 076 892 €       | 20 707      | 14 504       | 3 463 218 €               | 203 692 €                 |
| CM23 |                                                                   | IC à 95% borne<br>haute | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                                                   |                         | <b>teriflunomide</b> | 488 523 985 €       | 20 353      | 10 630       | NA                        | NA                        |
|      |                                                                   |                         | <b>DMF</b>           | 509 086 752 €       | 20 405      | 11 047       | 392 041 €                 | 49 310 €                  |
|      |                                                                   |                         | <b>ponesimod</b>     | 509 119 966 €       | 20 338      | 10 528       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                                                   |                         | <b>ofatumumab</b>    | 548 497 452 €       | 20 434      | 11 299       | 1 387 107 €               | 155 978 €                 |
|      |                                                                   |                         | <b>ocrelizumab</b>   | 569 381 755 €       | 20 423      | 11 209       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                                                   |                         | <b>ublituximab</b>   | 594 263 892 €       | 20 351      | 10 611       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM24 | Méta-analyse de<br>Samjoo 2022 (8)<br>(CDP-3 pour le<br>handicap) |                         | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                                                   |                         | <b>teriflunomide</b> | 454 952 735 €       | 20 561      | 12 617       | NA                        | NA                        |

|      |  |                                                      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|--|------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |  |                                                      | <b>ponesimod</b>     | 469 692 173 €       | 20 591      | 12 939       | 483 908 €            | 45 757 €             |
|      |  |                                                      | <b>DMF</b>           | 482 329 173 €       | 20 571      | 12 712       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ofatumumab</b>    | 515 376 112 €       | 20 617      | 13 227       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ocrelizumab</b>   | 533 490 927 €       | 20 637      | 13 490       | 1 391 416 €          | 115 861 €            |
|      |  |                                                      | <b>ublituximab</b>   | 565 408 198 €       | 20 583      | 12 845       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM25 |  | Méta-analyse de l'ICER 2023 (CDP-6 pour le handicap) | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |  |                                                      | <b>teriflunomide</b> | 459 397 409 €       | 20 537      | 12 376       | NA                   | NA                   |
|      |  |                                                      | <b>ponesimod</b>     | 473 321 774 €       | 20 572      | 12 741       | 394 164 €            | 38 140 €             |
|      |  |                                                      | <b>DMF</b>           | 484 277 743 €       | 20 561      | 12 608       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ofatumumab</b>    | 519 297 543 €       | 20 596      | 12 984       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ocrelizumab</b>   | 533 753 912 €       | 20 633      | 13 445       | 984 207 €            | 85 919 €             |
|      |  |                                                      | <b>ublituximab</b>   | 560 949 029 €       | 20 607      | 13 128       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM26 |  | Méta-analyse de l'ICER 2023 (CDP-3 pour le handicap) | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |  |                                                      | <b>teriflunomide</b> | 454 182 886 €       | 20 563      | 12 647       | NA                   | NA                   |
|      |  |                                                      | <b>ponesimod</b>     | 468 158 688 €       | 20 597      | 13 018       | 408 837 €            | 37 713 €             |
|      |  |                                                      | <b>DMF</b>           | 483 366 510 €       | 20 565      | 12 659       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ofatumumab</b>    | 520 027 924 €       | 20 590      | 12 919       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |                                                      | <b>ocrelizumab</b>   | 529 832 555 €       | 20 649      | 13 648       | 1 194 979 €          | 97 815 €             |

|      |                                                      |                                          |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                                      |                                          | <b>ublituximab</b>   | 562 491 164 €       | 20 595      | 12 996       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM27 | Efficacité au stade SEP-SP pour tous les traitements | Pas d'efficacité retenue au stade SEP-SP | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                      |                                          | <b>teriflunomide</b> | 463 441 304 €       | 20 497      | 12 110       | NA                   | NA                   |
|      |                                                      |                                          | <b>ponesimod</b>     | 477 464 783 €       | 20 531      | 12 469       | 408 087 €            | 39 050 €             |
|      |                                                      |                                          | <b>DMF</b>           | 487 648 638 €       | 20 523      | 12 367       | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|      |                                                      |                                          | <b>ofatumumab</b>    | 524 013 115 €       | 20 558      | 12 728       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                      |                                          | <b>ocrelizumab</b>   | 541 757 551 €       | 20 580      | 12 985       | 1 318 486 €          | 124 470 €            |
|      |                                                      |                                          | <b>ublituximab</b>   | 565 560 962 €       | 20 565      | 12 829       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM28 | Taux d'arrêt toutes causes                           | -20%                                     | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                      |                                          | <b>teriflunomide</b> | 459 329 436 €       | 20 533      | 12 345       | NA                   | NA                   |
|      |                                                      |                                          | <b>ponesimod</b>     | 473 152 535 €       | 20 575      | 12 777       | 332 385 €            | 31 981 €             |
|      |                                                      |                                          | <b>DMF</b>           | 486 997 698 €       | 20 566      | 12 665       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                      |                                          | <b>ofatumumab</b>    | 533 321 617 €       | 20 605      | 13 097       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                      |                                          | <b>ocrelizumab</b>   | 553 662 771 €       | 20 627      | 13 373       | 1 525 495 €          | 134 988 €            |
|      |                                                      |                                          | <b>ublituximab</b>   | 575 974 166 €       | 20 612      | 13 200       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM29 |                                                      | -20%                                     | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                      |                                          | <b>teriflunomide</b> | 457 410 406 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                                                      |                                          | <b>ponesimod</b>     | 470 469 691 €       | 20 572      | 12 733       | 364 019 €            | 35 266 €             |
|      |                                                      |                                          | <b>DMF</b>           | 477 778 369 €       | 20 563      | 12 623       | Dominé strictement   | Dominé par extension |

|      |                                                    |                   |               |               |        |        |                      |                      |
|------|----------------------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| CM30 |                                                    | Taux d'arrêt Els  | ofatumumab    | 505 057 357 € | 20 594 | 12 955 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                    |                   | ocrelizumab   | 521 353 555 € | 20 614 | 13 192 | 1 222 267 €          | 110 728 €            |
|      |                                                    |                   | ublituximab   | 546 767 556 € | 20 603 | 13 069 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                    |                   | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|      |                                                    |                   | teriflunomide | 429 542 501 € | 20 514 | 12 146 | NA                   | NA                   |
|      |                                                    |                   | ponesimod     | 459 180 564 € | 20 572 | 12 760 | 512 728 €            | 48 266 €             |
|      |                                                    |                   | DMF           | 466 924 857 € | 20 557 | 12 557 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM31 | Els grade III+<br>Prise en compte de la récurrence | -20% en fréquence | ofatumumab    | 573 499 341 € | 20 617 | 13 259 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                    |                   | ocrelizumab   | 603 438 721 € | 20 644 | 13 613 | 1 989 451 €          | 169 053 €            |
|      |                                                    |                   | ublituximab   | 631 866 033 € | 20 625 | 13 392 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                    |                   | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|      |                                                    |                   | teriflunomide | 459 413 346 € | 20 536 | 12 371 | NA                   | NA                   |
|      |                                                    |                   | ponesimod     | 472 888 469 € | 20 574 | 12 770 | 350 952 €            | 33 724 €             |
|      |                                                    |                   | DMF           | 483 063 286 € | 20 565 | 12 662 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM32 |                                                    | +20% en fréquence | ofatumumab    | 518 310 078 € | 20 600 | 13 038 | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                    |                   | ocrelizumab   | 536 463 334 € | 20 621 | 13 293 | 1 361 293 €          | 121 611 €            |
|      |                                                    |                   | ublituximab   | 560 571 778 € | 20 608 | 13 144 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                    |                   | Traitement    | coûts totaux  | AVGs   | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |
|      |                                                    |                   | teriflunomide | 460 203 398 € | 20 536 | 12 355 | NA                   | NA                   |

|      |                                                                                  |                                           |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| CM33 |                                                                                  |                                           | <b>ponesimod</b>     | 473 372 183 €       | 20 574      | 12 751       | 342 974 €            | 33 295 €             |
|      |                                                                                  |                                           | <b>DMF</b>           | 483 703 508 €       | 20 565      | 12 639       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ofatumumab</b>    | 519 047 386 €       | 20 600      | 13 015       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ocrelizumab</b>   | 537 191 280 €       | 20 621      | 13 270       | 1 366 522 €          | 122 778 €            |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ublituximab</b>   | 561 304 861 €       | 20 608      | 13 126       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                  | Absence de prise en compte des EIs        | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                  |                                           | <b>teriflunomide</b> | 457 833 242 €       | 20 536      | 12 402       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ponesimod</b>     | 471 921 041 €       | 20 574      | 12 809       | 366 909 €            | 34 556 €             |
|      |                                                                                  |                                           | <b>DMF</b>           | 481 782 842 €       | 20 565      | 12 707       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ofatumumab</b>    | 516 835 463 €       | 20 600      | 13 084       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ocrelizumab</b>   | 535 007 442 €       | 20 621      | 13 338       | 1 350 834 €          | 119 317 €            |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ublituximab</b>   | 559 105 613 €       | 20 608      | 13 180       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM34 | Utilités de Lebrun-Fresnay et al/ 2017 (4) avec utilité au stade EDSS 9 = EDSS 8 | -20% des utilités de tous les scores EDSS | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                  |                                           | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 9 878        | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 10 195       | 346 963 €            | 42 071 €             |
|      |                                                                                  |                                           | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 10 105       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 10 407       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                  |                                           | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 10 611       | 1 363 908 €          | 153 178 €            |

|      |                                                                                                                                                    |               |               |               |        |                      |                      |                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|----------------------|----------------------|--------------------|
|      |                                                                                                                                                    |               | ublituximab   | 560 938 319 € | 20 608 | 10 496               | Dominé strictement   | Dominé strictement |
| CM35 | +20% des utilités de tous les scores EDSS                                                                                                          | Traitement    | coûts totaux  | AVGs          | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |                    |
|      |                                                                                                                                                    | teriflunomide | 459 808 372 € | 20 536        | 14 718 | NA                   | NA                   |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ponesimod     | 473 130 326 € | 20 574        | 15 178 | 346 963 €            | 28 939 €             |                    |
|      |                                                                                                                                                    | DMF           | 483 383 397 € | 20 565        | 15 053 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ofatumumab    | 518 678 732 € | 20 600        | 15 487 | Dominé par extension | Dominé par extension |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ocrelizumab   | 536 827 307 € | 20 621        | 15 776 | 1 363 908 €          | 106 600 €            |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ublituximab   | 560 938 319 € | 20 608        | 15 609 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |                    |
| CM36 | Utilités de Le-brun-Fresnay et al/ 2017 (4)avec utilité au stade EDSS 9 issue d'une régression linéaire sur l'ensemble des utilités par stade EDSS | Traitement    | coûts totaux  | AVGs          | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |                    |
|      |                                                                                                                                                    | teriflunomide | 459 808 372 € | 20 536        | 12 333 | NA                   | NA                   |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ponesimod     | 473 130 326 € | 20 574        | 12 738 | 346 963 €            | 32 855 €             |                    |
|      |                                                                                                                                                    | DMF           | 483 383 397 € | 20 565        | 12 627 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ofatumumab    | 518 678 732 € | 20 600        | 13 010 | Dominé par extension | Dominé par extension |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ocrelizumab   | 536 827 307 € | 20 621        | 13 268 | 1 363 908 €          | 120 249 €            |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ublituximab   | 560 938 319 € | 20 608        | 13 119 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |                    |
| CM37 | Utilités de Le-brun-Fresnay et al/ 2017 (4) avec utilité au stade EDSS 9 issue d'une régression linéaire sur les                                   | Traitement    | coûts totaux  | AVGs          | QALYs  | RDCR/AVG             | RDCR/QALY            |                    |
|      |                                                                                                                                                    | teriflunomide | 459 808 372 € | 20 536        | 12 330 | NA                   | NA                   |                    |
|      |                                                                                                                                                    | ponesimod     | 473 130 326 € | 20 574        | 12 736 | 346 963 €            | 32 785 €             |                    |
|      |                                                                                                                                                    | DMF           | 483 383 397 € | 20 565        | 12 624 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |                    |

|      |                                            |                                   |                      |                     |             |              |                           |                           |
|------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|      |                                            | utilités des stade<br>EDSS 7 et 8 | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 008       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                            |                                   | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 267       | 1 363 908 €               | 120 039 €                 |
|      |                                            |                                   | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 118       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM38 | Désutilité d'une<br>poussée<br>Kobelt 2009 | -20%                              | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                            |                                   | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 367       | NA                        | NA                        |
|      |                                            |                                   | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 764       | 346 963 €                 | 33 565 €                  |
|      |                                            |                                   | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 654       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                            |                                   | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 029       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                            |                                   | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 285       | 1 363 908 €               | 122 264 €                 |
|      |                                            |                                   | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 138       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM39 |                                            | +20%                              | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                            |                                   | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 359       | NA                        | NA                        |
|      |                                            |                                   | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 757       | 346 963 €                 | 33 456 €                  |
|      |                                            |                                   | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 647       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                                            |                                   | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 023       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                                            |                                   | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 279       | 1 363 908 €               | 122 122 €                 |
|      |                                            |                                   | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 132       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM40 |                                            | Désutilité d'une<br>poussée       | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                                            |                                   | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 342       | NA                        | NA                        |

|      |                    |                                                  |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                    | Orme 2007 (12)                                   | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 743       | 346 963 €            | 33 229 €             |
|      |                    |                                                  | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 632       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                    |                                                  | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 012       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                    |                                                  | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 267       | 1 363 908 €          | 121 719 €            |
|      |                    |                                                  | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 121       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM41 |                    | Désutilité d'une poussée<br>Karampampa 2012 (10) | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                    |                                                  | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 273       | NA                   | NA                   |
|      |                    |                                                  | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 685       | 346 963 €            | 32 339 €             |
|      |                    |                                                  | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 572       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                    |                                                  | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 12 962       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                    |                                                  | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 215       | 1 363 908 €          | 120 356 €            |
|      |                    |                                                  | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 072       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM42 | Désutilité des Els | -20%                                             | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                    |                                                  | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 371       | NA                   | NA                   |
|      |                    |                                                  | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 770       | 346 963 €            | 33 340 €             |
|      |                    |                                                  | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 662       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                    |                                                  | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 038       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                    |                                                  | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 293       | 1 363 908 €          | 121 845 €            |

|      |                                                                                           |                                        |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                                                                           |                                        | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 144       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM43 |                                                                                           | +20%                                   | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                           |                                        | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 355       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 751       | 346 963 €            | 33 682 €             |
|      |                                                                                           |                                        | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 639       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 015       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 270       | 1 363 908 €          | 122 543 €            |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 126       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM44 |                                                                                           | Absence de désutilité associée aux Els | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                           |                                        | <b>teriflunomide</b> | 459 808 372 €       | 20 536      | 12 402       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ponesimod</b>     | 473 130 326 €       | 20 574      | 12 809       | 346 963 €            | 32 678 €             |
|      |                                                                                           |                                        | <b>DMF</b>           | 483 383 397 €       | 20 565      | 12 707       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ofatumumab</b>    | 518 678 732 €       | 20 600      | 13 084       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ocrelizumab</b>   | 536 827 307 €       | 20 621      | 13 338       | 1 363 908 €          | 120 472 €            |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ublituximab</b>   | 560 938 319 €       | 20 608      | 13 180       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM45 | Coûts de la SEP par stade EDSS – Kobelt et al 2009 (13) + reste à charge de Van Hille (6) | -20%                                   | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                                                                           |                                        | <b>teriflunomide</b> | 409 513 567 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                                                                                           |                                        | <b>ponesimod</b>     | 425 702 623 €       | 20 574      | 12 760       | 421 635 €            | 40 722 €             |
|      |                                                                                           |                                        | <b>DMF</b>           | 435 250 115 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

|      |                        |      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|------------------------|------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| CM46 |                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 473 180 806 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 493 061 827 €       | 20 621      | 13 282       | 1 442 325 €          | 129 218 €            |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 516 107 300 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                        |      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 510 103 177 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                        |      | <b>ponesimod</b>     | 520 558 030 €       | 20 574      | 12 760       | 272 291 €            | 26 298 €             |
|      |                        |      | <b>DMF</b>           | 531 516 680 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM47 |                        | +20% | <b>ofatumumab</b>    | 564 176 658 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 580 592 787 €       | 20 621      | 13 282       | 1 285 491 €          | 115 168 €            |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 605 769 338 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                        |      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 431 807 583 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                        |      | <b>ponesimod</b>     | 446 019 559 €       | 20 574      | 12 760       | 370 143 €            | 35 749 €             |
|      |                        |      | <b>DMF</b>           | 456 055 007 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM48 | Coûts d'administration | -20% | <b>ofatumumab</b>    | 492 167 805 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 510 851 443 €       | 20 621      | 13 282       | 1 388 209 €          | 124 370 €            |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 534 632 034 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                        |      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 456 314 486 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |

|      |                     |      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|---------------------|------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| CM49 |                     |      | <b>ponesimod</b>     | 468 055 035 €       | 20 574      | 12 760       | 305 776 €            | 29 533 €             |
|      |                     |      | <b>DMF</b>           | 479 803 115 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé par extension |
|      |                     |      | <b>ofatumumab</b>    | 514 629 344 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                     |      | <b>ocrelizumab</b>   | 530 710 278 €       | 20 621      | 13 282       | 1 341 601 €          | 120 195 €            |
|      |                     |      | <b>ublituximab</b>   | 555 016 671 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                     | +20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                     |      | <b>teriflunomide</b> | 463 302 258 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                     |      | <b>ponesimod</b>     | 478 205 618 €       | 20 574      | 12 760       | 388 150 €            | 37 488 €             |
|      |                     |      | <b>DMF</b>           | 486 963 680 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                     |      | <b>ofatumumab</b>    | 522 728 120 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
| CM50 | Coûts de monitoring | -20% | <b>ocrelizumab</b>   | 542 944 337 €       | 20 621      | 13 282       | 1 386 214 €          | 124 191 €            |
|      |                     |      | <b>ublituximab</b>   | 566 859 968 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                     |      | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                     |      | <b>teriflunomide</b> | 459 640 763 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                     |      | <b>ponesimod</b>     | 472 902 521 €       | 20 574      | 12 760       | 345 395 €            | 33 359 €             |
|      |                     |      | <b>DMF</b>           | 483 053 842 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                     |      | <b>ofatumumab</b>    | 518 472 065 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                     |      | <b>ocrelizumab</b>   | 536 617 827 €       | 20 621      | 13 282       | 1 364 300 €          | 122 228 €            |

|      |                                        |      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|----------------------------------------|------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
|      |                                        |      | <b>ublituximab</b>   | 560 760 765 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM51 |                                        | +20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                        |      | <b>teriflunomide</b> | 459 975 981 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                                        |      | <b>ponesimod</b>     | 473 358 131 €       | 20 574      | 12 760       | 348 531 €            | 33 662 €             |
|      |                                        |      | <b>DMF</b>           | 483 712 953 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 518 885 399 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 537 036 788 €       | 20 621      | 13 282       | 1 363 515 €          | 122 158 €            |
|      |                                        |      | <b>ublituximab</b>   | 561 115 874 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM52 | Coûts des poussées – Kobelt et al 2009 | -20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                        |      | <b>teriflunomide</b> | 457 594 284 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                                        |      | <b>ponesimod</b>     | 471 286 368 €       | 20 574      | 12 760       | 356 603 €            | 34 441 €             |
|      |                                        |      | <b>DMF</b>           | 481 461 085 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |                                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 517 109 120 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |                                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 535 186 266 €       | 20 621      | 13 282       | 1 368 253 €          | 122 582 €            |
|      |                                        |      | <b>ublituximab</b>   | 559 406 415 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| CM53 |                                        | +20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |                                        |      | <b>teriflunomide</b> | 462 022 460 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |                                        |      | <b>ponesimod</b>     | 474 974 284 €       | 20 574      | 12 760       | 337 323 €            | 32 579 €             |
|      |                                        |      | <b>DMF</b>           | 485 305 710 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

|      |                        |      |                      |                     |             |              |                           |                           |
|------|------------------------|------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|      |                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 520 248 344 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 538 468 348 €       | 20 621      | 13 282       | 1 359 563 €               | 121 804 €                 |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 562 470 224 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM54 | Coûts des Eis          | -20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 459 413 346 €       | 20 536      | 12 363       | NA                        | NA                        |
|      |                        |      | <b>ponesimod</b>     | 472 888 469 €       | 20 574      | 12 760       | 350 952 €                 | 33 896 €                  |
|      |                        |      | <b>DMF</b>           | 483 063 286 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 518 310 078 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 536 463 334 €       | 20 621      | 13 282       | 1 361 293 €               | 121 959 €                 |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 560 571 778 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM55 |                        | +20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 460 203 398 €       | 20 536      | 12 363       | NA                        | NA                        |
|      |                        |      | <b>ponesimod</b>     | 473 372 183 €       | 20 574      | 12 760       | 342 974 €                 | 33 125 €                  |
|      |                        |      | <b>DMF</b>           | 483 703 508 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
|      |                        |      | <b>ofatumumab</b>    | 519 047 386 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par ex-<br>tension | Dominé par ex-<br>tension |
|      |                        |      | <b>ocrelizumab</b>   | 537 191 280 €       | 20 621      | 13 282       | 1 366 522 €               | 122 427 €                 |
|      |                        |      | <b>ublituximab</b>   | 561 304 861 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé<br>strictement     | Dominé<br>strictement     |
| CM56 | Coûts de fin de<br>vie | -20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>           | <b>RDCR/QALY</b>          |
|      |                        |      | <b>teriflunomide</b> | 459 681 422 €       | 20 536      | 12 363       | NA                        | NA                        |

|      |  |      |                      |                     |             |              |                      |                      |
|------|--|------|----------------------|---------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| CM57 |  |      | <b>ponesimod</b>     | 473 009 673 €       | 20 574      | 12 760       | 347 127 €            | 33 526 €             |
|      |  |      | <b>DMF</b>           | 483 261 135 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  |      | <b>ofatumumab</b>    | 518 561 832 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |      | <b>ocrelizumab</b>   | 536 713 800 €       | 20 621      | 13 282       | 1 364 061 €          | 122 207 €            |
|      |  |      | <b>ublituximab</b>   | 560 822 950 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  | +20% | <b>Traitement</b>    | <b>coûts totaux</b> | <b>AVGs</b> | <b>QALYs</b> | <b>RDCR/AVG</b>      | <b>RDCR/QALY</b>     |
|      |  |      | <b>teriflunomide</b> | 459 935 322 €       | 20 536      | 12 363       | NA                   | NA                   |
|      |  |      | <b>ponesimod</b>     | 473 250 980 €       | 20 574      | 12 760       | 346 799 €            | 33 495 €             |
|      |  |      | <b>DMF</b>           | 483 505 660 €       | 20 565      | 12 650       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
|      |  |      | <b>ofatumumab</b>    | 518 795 632 €       | 20 600      | 13 026       | Dominé par extension | Dominé par extension |
|      |  |      | <b>ocrelizumab</b>   | 536 940 815 €       | 20 621      | 13 282       | 1 363 755 €          | 122 179 €            |
|      |  |      | <b>ublituximab</b>   | 561 053 689 €       | 20 608      | 13 135       | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

### 4.6.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

#### Analyse déterministe

Ublituximab étant strictement dominé quelles que soient les variations d'hypothèse, aucune analyse déterministe relevant d'une comparaison 2 à 2 n'a été menée.

#### Analyse probabiliste

Tableau 34. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste en frontière d'efficience – Coût-Utilité– [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | Coûts totaux  | AVs    | QALYs  | RDCR - ACE           | RDCR - ACU           |
|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| teriflunomide | 475 788 054 € | 20 429 | 12 414 | NA                   | NA                   |
| ponesimod     | 488 262 811 € | 20 479 | 12 798 | 247 190 €            | 32 508 €             |
| DMF           | 499 835 770 € | 20 474 | 12 721 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| ofatumumab    | 527 702 610 € | 20 516 | 13 054 | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ocrelizumab   | 545 856 013 € | 20 544 | 13 303 | 885 845 €            | 114 073 €            |
| natalizumab   | 568 875 408 € | 20 524 | 13 139 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

### 4.6.2.4. Analyse de l'incertitude sur le prix d'ublituximab

#### Analyses de sensibilité

Tableau 35. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■% - [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | Coûts totaux  | AVs    | QALYs  | RDCR - ACE           | RDCR - ACU           |
|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| teriflunomide | 456 341 031 € | 20 536 | 12 363 | NA                   | NA                   |
| ponesimod     | 470 354 352 € | 20 574 | 12 760 | 364 970 €            | 35 250 €             |
| DMF           | 479 830 591 € | 20 565 | 12 650 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| ofatumumab    | 518 678 732 € | 20 600 | 13 026 | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ocrelizumab   | 536 827 307 € | 20 621 | 13 282 | 1 423 348 €          | 127 518 €            |
| ublituximab   | 537 616 622 € | 20 608 | 13 135 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

Tableau 36. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■% [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | Coûts totaux  | AVs    | QALYs  | RDCR - ACE           | RDCR - ACU           |
|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| teriflunomide | 454 607 360 € | 20 536 | 12 363 | NA                   | NA                   |
| ponesimod     | 468 966 365 € | 20 574 | 12 760 | 373 973 €            | 36 119 €             |
| DMF           | 478 054 187 € | 20 565 | 12 650 | Dominé strictement   | Dominé strictement   |
| ofatumumab    | 518 678 732 € | 20 600 | 13 026 | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ublituximab   | 525 955 774 € | 20 608 | 13 135 | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ocrelizumab   | 536 827 307 € | 20 621 | 13 282 | 1 453 068 €          | 130 181 €            |

Tableau 37. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■% [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Interventions | Coûts totaux  | AVs    | QALYs  | RDCR - ACE           | RDCR - ACU           |
|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| teriflunomide | 452 873 690 € | 20 536 | 12 363 | NA                   | NA                   |
| ponesimod     | 467 578 378 € | 20 574 | 12 760 | 382 976 €            | 36 989 €             |
| DMF           | 476 277 784 € | 20 565 | 12 650 | Dominé strictement   | Dominé par extension |
| ublituximab   | 514 294 925 € | 20 608 | 13 135 | 1 389 856 €          | 124 706 €            |
| ofatumumab    | 518 678 732 € | 20 600 | 13 026 | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ocrelizumab   | 536 827 307 € | 20 621 | 13 282 | 1 721 432 €          | 153 629 €            |

### 4.6.3. Analyses complémentaires

Cette Analyse complémentaire repose sur l'utilisation des matrices de transition utilisée dans l'évaluation économique d'Ocrelizumab de 2018. Elles reposent sur l'utilisation des données de la cohorte London Ontario exclusivement.

**Tableau 38. Résultats de l'analyse principale en frontière d'efficience [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]**

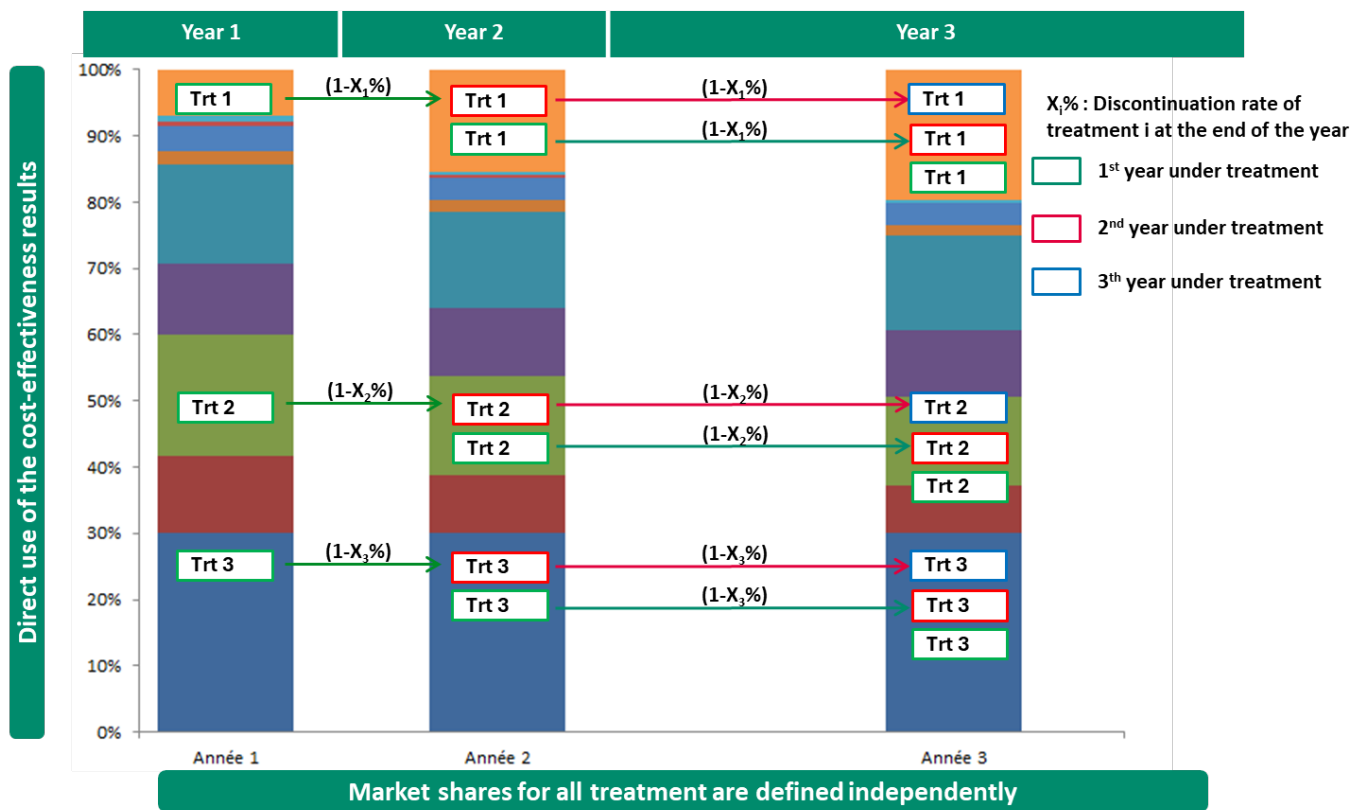
| Interventions | Coûts totaux  | AVs    | QALYs  | RDCR - ACE           | RDCR - ACU           |
|---------------|---------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| teriflunomide | 540 142 847 € | 20 301 | 9 296  | NA                   | NA                   |
| ponesimod     | 554 014 062 € | 20 337 | 9 601  | 384 585 €            | 45 614 €             |
| DMF           | 564 054 961 € | 20 328 | 9 515  | Dominé strictement   | Dominé par extension |
| ofatumumab    | 601 199 316 € | 20 363 | 9 837  | Dominé par extension | Dominé par extension |
| ocrelizumab   | 618 799 141 € | 20 388 | 10 068 | 1 262 689 €          | 138 687 €            |
| ublituximab   | 640 686 475 € | 20 371 | 9 921  | Dominé strictement   | Dominé strictement   |

# 5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Méthode et hypothèses

### 5.1.1. Modèle de l'AIB

Figure 5. Schéma de modélisation de l'analyse d'impact budgétaire de BRIUMVI – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]



## 5.2. Données cliniques mobilisées

Tableau 39. Probabilités de décès de l'analyse d'impact budgétaire – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|                      | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Probabilité de décès | 0,0010  | 0,0011  | 0,0014  | 0,0014  | 0,0016  |

## 5.3. Mesure et valorisation des coûts

Méthode d'estimation des coûts liés à la prise en charge de la maladie à partir du modèle de l'analyse de l'efficacité (description de l'industriel) : « Ainsi les coûts liés à la pathologie ont été simulés sur un horizon temporel de 5 ans, les taux d'actualisation, les taux d'arrêt de traitement et les facteurs de surmortalité ont été fixés à zéro. Les coûts liés à la pathologie intégrant l'efficacité de chaque traitement se traduisant par un ralentissement de l'évolution naturelle de la maladie versus l'évolution sans traitement, ces coûts ont été simulés individuellement pour chaque traitement, lorsqu'une efficacité était prise en compte. »

Tableau 40. Coûts de la SEP par année sous un traitement donné – Analyse de référence – [source : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

|               | Année 1     | Année 2     | Année 3     | Année 4     | Année 5     |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ublituximab   |             |             |             |             |             |
| ofatumumab    | 10 124,24 € | 10 076,01 € | 10 004,61 € | 9 963,28 €  | 9 956,76 €  |
| ocrelizumab   | 10 136,66 € | 9 994,56 €  | 9 848,55 €  | 9 740,75 €  | 9 673,46 €  |
| ponesimod     | 10 491,30 € | 10 585,09 € | 10 624,18 € | 10 683,01 € | 10 769,68 € |
| DMF           | 10 553,52 € | 10 667,72 € | 10 722,71 € | 10 796,28 € | 10 896,89 € |
| teriflunomide | 10 901,65 € | 11 122,88 € | 11 261,65 € | 11 414,47 € | 11 591,20 € |

### 5.4. Exploration de l’incertitude

Tableau 41. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe et en scénario – [source : rapport technique de l’industriel, décembre 2024]

| Paramètre                            | Analyse de sensibilité                                                                                                         | Scénario                                                                                        |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matrice de probabilité de transicion | Non                                                                                                                            | Scénario complet en utilisant les matrices reposant sur la cohorte London Ontario exclusivement |
| Efficacité clinique                  | Bornes des intervalles d’IC à 95% des ARR et HR issus de la méta-analyse de Samjoo (8)<br>Utilisation de la MAR de l’ICER 2023 | Non                                                                                             |
| Age à l’entrée du modèle             | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| % femme                              | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Ratio Standardisé de Mortalité       | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| EI                                   | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Parts de patients traités            | Coefficient de variation +/-20% avec limite haute à 100% de la population cible                                                | Non                                                                                             |
| Taux d’arrêt de traitement           | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coût d’administration                | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coûts de monitoring                  | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coûts des poussées                   | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coût des EI                          | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coût de fin de vie                   | Coefficient de variation +/-20%                                                                                                | Non                                                                                             |
| Coût d’acquisition                   | Scénario sur le prix d’acquisition d’ublituximab<br>Scénario 1 : %<br>Scénario 2 : %<br>Scénario 3 : %                         | Non                                                                                             |

| Paramètre      | Analyse de sensibilité                                              | Scénario |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|----------|
| Part de marché | Scénario 1 : Scénario pessimiste<br>Scénario 2 : Scénario optimiste | Non      |

## 5.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.5.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 42. Coûts totaux, par postes et par traitements – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|                          | Année 1      | Année 2      | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumulé        | Coût moyen par patient-année |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------|
| <b>Scénario « SANS »</b> |              | ublituximab  |               |               |               |               |                              |
| Acquisition              | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| Administration           | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| Monitoring               | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| Els                      | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| SEP                      | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| Décès                    | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           |                              |
| <b>Total</b>             | 0 €          | 0 €          | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €                          |
| <b>Scénario « AVEC »</b> |              | ublituximab  |               |               |               |               |                              |
| Acquisition              | ████████     | ████████     | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      |                              |
| Administration           | 1 913 786 €  | 4 221 669 €  | 5 962 453 €   | 5 285 100 €   | 4 967 912 €   | 22 350 920 €  |                              |
| Monitoring               | 36 200 €     | 62 709 €     | 66 844 €      | 24 819 €      | 11 060 €      | 201 632 €     |                              |
| Els                      | 107 777 €    | 288 794 €    | 472 550 €     | 521 377 €     | 526 617 €     | 1 917 114 €   |                              |
| SEP                      | ████████     | ████████     | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      |                              |
| Décès                    | 6 313 €      | 18 496 €     | 36 395 €      | 42 019 €      | 46 900 €      | 150 124 €     |                              |
| <b>Total</b>             | 41 942 202 € | 99 759 032 € | 150 001 621 € | 147 336 993 € | 143 473 997 € | 582 513 845 € | 36 185 €                     |
| <b>Scénario « SANS »</b> |              | ofatumumab   |               |               |               |               |                              |
| Acquisition              | ████████     | ████████     | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      |                              |

|                   | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumulé          | Coût moyen par patient-année |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| Administration    | 45 171 €      | 3 181 €       | 3 185 €       | 3 194 €       | 3 197 €       | 57 927 €        |                              |
| Monitoring        | 225 855 €     | 15 903 €      | 15 923 €      | 15 972 €      | 15 985 €      | 289 637 €       |                              |
| Els               | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 3 425 505 €     |                              |
| SEP               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| Décès             | 45 017 €      | 49 220 €      | 59 188 €      | 61 934 €      | 68 441 €      | 283 801 €       |                              |
| Total             | 215 455 878 € | 195 115 528 € | 194 729 371 € | 194 522 786 € | 194 499 412 € | 994 322 975 €   | 30 817 €                     |
| Scénario « AVEC » |               | ofatumumab    |               |               |               |                 |                              |
| Acquisition       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| Administration    | 45 171 €      | 3 181 €       | 3 185 €       | 3 194 €       | 3 197 €       | 57 927 €        |                              |
| Monitoring        | 225 855 €     | 15 903 €      | 15 923 €      | 15 972 €      | 15 985 €      | 289 637 €       |                              |
| Els               | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 685 101 €     | 3 425 505 €     |                              |
| SEP               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| Décès             | 45 017 €      | 49 220 €      | 59 188 €      | 61 934 €      | 68 441 €      | 283 801 €       |                              |
| Total             | 215 455 878 € | 195 115 528 € | 194 729 371 € | 194 522 786 € | 194 499 412 € | 994 322 975 €   | 30 817 €                     |
| Scénario « SANS » |               | ocrelizumab   |               |               |               |                 |                              |
| Acquisition       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| Administration    | 19 814 033 €  | 13 644 123 €  | 13 644 725 €  | 13 646 153 €  | 13 646 547 €  | 74 395 581 €    |                              |
| Monitoring        | 874 510 €     | 57 567 €      | 57 646 €      | 57 835 €      | 57 888 €      | 1 105 446 €     |                              |
| Els               | 1 161 410 €   | 1 161 410 €   | 1 161 410 €   | 1 161 410 €   | 1 161 410 €   | 5 807 049 €     |                              |
| SEP               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| Décès             | 87 153 €      | 95 289 €      | 114 589 €     | 119 905 €     | 132 502 €     | 549 437 €       |                              |
| Total             | 410 058 837 € | 401 421 779 € | 399 850 163 € | 398 760 561 € | 398 134 938 € | 2 008 226 279 € | 32 150 €                     |

|                          | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumulé          | Coût moyen par patient-année |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| <b>Scénario « AVEC »</b> |               | ocrelizumab   |               |               |               |                 |                              |
| <b>Acquisition</b>       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Administration</b>    | 18 378 693 €  | 11 047 739 €  | 9 363 758 €   | 8 878 084 €   | 8 817 746 €   | 56 486 019 €    |                              |
| <b>Monitoring</b>        | 811 160 €     | 53 285 €      | 46 333 €      | 39 426 €      | 37 597 €      | 987 803 €       |                              |
| <b>EIs</b>               | 1 077 277 €   | 935 970 €     | 792 525 €     | 754 410 €     | 750 319 €     | 4 310 501 €     |                              |
| <b>SEP</b>               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Décès</b>             | 80 840 €      | 76 793 €      | 78 193 €      | 77 886 €      | 85 602 €      | 399 313 €       |                              |
| <b>Total</b>             | 380 353 943 € | 323 575 263 € | 272 949 511 € | 259 075 385 € | 257 240 542 € | 1 493 194 643 € | 32 204 €                     |
| <b>Scénario « SANS »</b> |               | ponesimod     |               |               |               |                 |                              |
| <b>Acquisition</b>       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Administration</b>    | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €             |                              |
| <b>Monitoring</b>        | 66 399 €      | 5 405 €       | 5 411 €       | 5 425 €       | 5 429 €       | 88 068 €        |                              |
| <b>EIs</b>               | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 606 029 €       |                              |
| <b>SEP</b>               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Décès</b>             | 7 234 €       | 7 910 €       | 9 512 €       | 9 953 €       | 10 999 €      | 45 607 €        |                              |
| <b>Total</b>             | 20 431 654 €  | 20 453 006 €  | 20 488 806 €  | 20 536 502 €  | 20 601 459 €  | 102 511 427 €   | 19 771 €                     |
| <b>Scénario « AVEC »</b> |               | ponesimod     |               |               |               |                 |                              |
| <b>Acquisition</b>       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Administration</b>    | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €             |                              |
| <b>Monitoring</b>        | 66 399 €      | 5 405 €       | 5 411 €       | 5 425 €       | 5 429 €       | 88 068 €        |                              |
| <b>EIs</b>               | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 121 206 €     | 606 029 €       |                              |
| <b>SEP</b>               | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |

|                   | Année 1      | Année 2       | Année 3      | Année 4      | Année 5      | Cumulé        | Coût moyen par patient-année |
|-------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|------------------------------|
| Décès             | 7 234 €      | 7 910 €       | 9 512 €      | 9 953 €      | 10 999 €     | 45 607 €      |                              |
| Total             | 20 431 654 € | 20 453 006 €  | 20 488 806 € | 20 536 502 € | 20 601 459 € | 102 511 427 € | 19 771 €                     |
| Scénario « SANS » |              | DMF           |              |              |              |               |                              |
| Acquisition       | ████████     | ████████      | ████████     | ████████     | ████████     | ████████      |                              |
| Administration    | 0 €          | 0 €           | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €           |                              |
| Monitoring        | 741 472 €    | 422 322 €     | 422 353 €    | 422 427 €    | 422 447 €    | 2 431 020 €   |                              |
| Els               | 361 677 €    | 361 677 €     | 361 677 €    | 361 677 €    | 361 677 €    | 1 808 387 €   |                              |
| SEP               | ████████     | ████████      | ████████     | ████████     | ████████     | ████████      |                              |
| Décès             | 20 984 €     | 22 943 €      | 27 590 €     | 28 870 €     | 31 903 €     | 132 291 €     |                              |
| Total             | 64 392 365 € | 64 381 460 €  | 64 517 584 € | 64 675 599 € | 64 869 625 € | 322 836 632 € | 21 465 €                     |
| Scénario « AVEC » |              | DMF           |              |              |              |               |                              |
| Acquisition       | ████████     | ████████      | ████████     | ████████     | ████████     | ████████      |                              |
| Administration    | 0 €          | 0 €           | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €           |                              |
| Monitoring        | 741 472 €    | 422 322 €     | 422 353 €    | 422 427 €    | 422 447 €    | 2 431 020 €   |                              |
| Els               | 361 677 €    | 361 677 €     | 361 677 €    | 361 677 €    | 361 677 €    | 1 808 387 €   |                              |
| SEP               | ████████     | ████████      | ████████     | ████████     | ████████     | ████████      |                              |
| Décès             | 20 984 €     | 22 943 €      | 27 590 €     | 28 870 €     | 31 903 €     | 132 291 €     |                              |
| Total             | 64 392 365 € | 64 381 460 €  | 64 517 584 € | 64 675 599 € | 64 869 625 € | 322 836 632 € | 21 465 €                     |
| Scénario « SANS » |              | teriflunomide |              |              |              |               |                              |
| Acquisition       | ████████     | ████████      | ████████     | ████████     | ████████     | ████████      |                              |
| Administration    | 0 €          | 0 €           | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €           |                              |
| Monitoring        | 260 177 €    | 120 193 €     | 120 207 €    | 120 239 €    | 120 248 €    | 741 063 €     |                              |

|                   | Année 1      | Année 2       | Année 3      | Année 4      | Anné 5       | Cumulé        | Coût moyen par patient-année |
|-------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|------------------------------|
| Els               | 442 193 €    | 442 193 €     | 442 193 €    | 442 193 €    | 442 193 €    | 2 210 966 €   |                              |
| SEP               |              |               |              |              |              |               |                              |
| Décès             | 34 246 €     | 37 443 €      | 45 026 €     | 47 115 €     | 52 065 €     | 215 896 €     |                              |
| Total             | 83 042 178 € | 83 873 176 €  | 84 421 593 € | 84 953 932 € | 85 505 093 € | 421 795 972 € | 17 185 €                     |
| Scénario « AVEC » |              | teriflunomide |              |              |              |               |                              |
| Acquisition       |              |               |              |              |              |               |                              |
| Administration    | 0 €          | 0 €           | 0 €          | 0 €          | 0 €          | 0 €           |                              |
| Monitoring        | 260 177 €    | 120 193 €     | 120 207 €    | 120 239 €    | 120 248 €    | 741 063 €     |                              |
| Els               | 442 193 €    | 442 193 €     | 442 193 €    | 442 193 €    | 442 193 €    | 2 210 966 €   |                              |
| SEP               |              |               |              |              |              |               |                              |
| Décès             | 34 246 €     | 37 443 €      | 45 026 €     | 47 115 €     | 52 065 €     | 215 896 €     |                              |
| Total             | 83 042 178 € | 83 873 176 €  | 84 421 593 € | 84 953 932 € | 85 505 093 € | 421 795 972 € | 17 185 €                     |

Tableau 43 : Coûts totaux, par postes et par scénario – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

|                   | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Anné 5        | Cumulé          | Coût moyen par patient-année |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| Scénario « SANS » |               |               |               |               |               |                 |                              |
| Acquisition       | 480 277 458 € | 460 466 476 € | 460 468 409 € | 460 472 994 € | 460 474 257 € | 2 322 159 593 € |                              |
| Administration    | 19 859 204 €  | 13 647 304 €  | 13 647 910 €  | 13 649 348 €  | 13 649 744 €  | 74 453 509 €    |                              |
| Monitoring        | 2 168 413 €   | 621 389 €     | 621 539 €     | 621 897 €     | 621 996 €     | 4 655 235 €     |                              |
| Els               | 2 771 587 €   | 2 771 587 €   | 2 771 587 €   | 2 771 587 €   | 2 771 587 €   | 13 857 936 €    |                              |
| SEP/poussées      | 288 109 615 € | 287 525 391 € | 286 242 166 € | 285 665 777 € | 285 797 033 € | 1 433 339 982 € |                              |
| Décès             | 194 634 €     | 212 804 €     | 255 905 €     | 267 777 €     | 295 910 €     | 1 227 032 €     |                              |

|                          | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumulé          | Coût moyen par patient-année |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| <b>Total</b>             | 793 380 911 € | 765 244 951 € | 764 007 517 € | 763 449 381 € | 763 610 527 € | 3 849 693 287 € | 27 596 €                     |
| <b>Scénario « AVEC »</b> |               |               |               |               |               |                 |                              |
| <b>Acquisition</b>       | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Administration</b>    | 20 337 650 €  | 15 272 588 €  | 15 329 395 €  | 14 166 379 €  | 13 788 854 €  | 78 894 867 €    |                              |
| <b>Monitoring</b>        | 2 141 263 €   | 679 816 €     | 677 071 €     | 628 308 €     | 612 766 €     | 4 739 224 €     |                              |
| <b>Els</b>               | 2 795 231 €   | 2 834 941 €   | 2 875 253 €   | 2 885 964 €   | 2 887 114 €   | 14 278 502 €    |                              |
| <b>SEP/Poussées</b>      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      | ████████        |                              |
| <b>Décès</b>             | 194 634 €     | 212 804 €     | 255 905 €     | 267 777 €     | 295 910 €     | 1 227 032 €     |                              |
| <b>Total</b>             | 805 618 219 € | 787 157 466 € | 787 108 486 € | 771 101 197 € | 766 190 127 € | 3 917 175 495 € |                              |

## 5.5.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 44. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. 67 482 209 € en analyse principale) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Rang | Libellé                        | Impact budgétaire cumulatif sur 5 ans |   |             |              |
|------|--------------------------------|---------------------------------------|---|-------------|--------------|
|      |                                | Analyse de référence : 67 482 209 €   |   |             |              |
|      |                                | Borne basse                           | % | Borne haute | %            |
| 1    | Proportion de patients traités | 53 985 767 €                          |   | -20,0%      | 74 980 232 € |
| 2    | Variation taux d'arrêt         | 65 874 562 €                          |   | -2,4%       | 69 090 862 € |
| 3    | Variation Coûts administration | 66 593 937 €                          |   | -1,3%       | 68 370 480 € |
| 4    | Variation Coûts SEP            | 66 817 368 €                          |   | -1,0%       | 68 147 050 € |
| 5    | Age                            | 67 393 176 €                          |   | -0,1%       | 67 622 664 € |
| 6    | Variaton Coûts Els             | 67 398 095 €                          |   | -0,1%       | 67 566 322 € |
| 7    | Variation Fréquence Els        | 67 398 095 €                          |   | -0,1%       | 67 566 322 € |
| 8    | Variation du SMR               | 67 443 053 €                          |   | -0,1%       | 67 521 365 € |
| 9    | % femme                        | 67 503 027 €                          |   | 0,0%        | 67 461 387 € |
| 10   | Variaton Coûts Monitoring      | 67 465 411 €                          |   | 0,0%        | 67 499 006 € |
| 11   | Variation Coûts Terminaux      | 67 482 209 €                          |   | 0,0%        | 67 482 209 € |

Tableau 45. Impact budgétaire par année selon les hypothèses de baisse de prix – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Prix d'ublituximab | Année 1     | Année 2      | Année 3      | Année 4       | Année 5       | Cumulé        |
|--------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| ■%                 | 9 166 534 € | 14 847 735 € | 12 754 527 € | -2 103 383 €  | -6 798 301 €  | 27 867 113 €  |
| ■%                 | 7 631 148 € | 11 315 345 € | 7 581 306 €  | -6 980 982 €  | -11 487 252 € | 8 059 565 €   |
| ■%                 | 6 095 761 € | 7 782 956 €  | 2 408 085 €  | -11 858 581 € | -16 176 203 € | -11 747 983 € |

Tableau 46. Analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ublituximab – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]

| Libellé                            | Hypothèse testée | Impact budgétaire | % variation |
|------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Hypothèses sur les parts de marché |                  |                   |             |
| Parts de marché d'ublituximab      | 2025 : ■         | 42 129 761 €      | -37,5%      |
|                                    | 2026 : ■         |                   |             |
|                                    | 2027 : ■         |                   |             |
|                                    | 2028 : ■         |                   |             |
|                                    | 2029 : ■         |                   |             |
| Parts de marché d'ublituximab      | 2025 : ■         | 83 935 815 €      | +24,3%      |
|                                    | 2026 : ■         |                   |             |
|                                    | 2027 : ■         |                   |             |
|                                    | 2028 : ■         |                   |             |

|  | Libellé | Hypothèse testée                                                              | Impact budgétaire | % variation |
|--|---------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
|  |         | 2029 : <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |                   |             |

# Table des annexes

---

|           |                                     |    |
|-----------|-------------------------------------|----|
| Annexe 1. | Documents supports                  | 97 |
| Annexe 2. | Échange technique avec l'industriel | 98 |

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020) (1).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée du 16 décembre 2024) ;
- Rapport technique de l'efficacité, analyse coût-résultat d'ublituximab dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) » (version actualisée de 16 décembre 2024) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire, analyse coût-résultat d'ublituximab dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) » (version actualisée du 16 décembre 2024) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 16 décembre 2024)
- Réponses aux questions techniques.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

À la suite du projet d'avis validé le 11 février 2025, l'industriel a transmis le 20 février 2025 des commentaires écrits dans le cadre de la phase contradictoire.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

### Analyse d'efficience

---

- **PREAMBULE**

Des choix importants du dossier sont insuffisamment justifiés et discutés, notamment s'agissant du choix des sources de données mobilisées pour estimer l'évolution du handicap des taux de poussées et de la mortalité, l'efficacité comparative des traitements, et les scores d'utilité liés aux états de santé et aux événements cliniques (cf. questions développées ci-après).

De plus, de manière générale, lorsque le recours à une source externe de données est jugé nécessaire, il est attendu que la source soit décrite, la méthode d'identification, la sélection de la source de données parmi les sources identifiées, et l'intégration dans la modélisation doivent être détaillées dans les rapports techniques.

- **DONNEES CLINIQUES**

1. Pouvez-vous présenter les résultats des analyses en sous-populations pré-spécifiées du critère de jugement principal ?

- **CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION**

#### Perspective

2. Dans la section 4.3 perspective du rapport technique (page 61), il est indiqué « En ce qui concerne les aidants, l'impact sur leur QdV est reflété via les pertes d'utilité qui leur ont été attribuées ». Cela n'est par la suite pas décrit dans le rapport technique et semble ne pas être intégré au modèle. Pouvez-vous clarifier cet élément ?

#### Population d'analyse

3. D'un point de vue clinique, pouvez-vous expliciter les éventuelles différences de périmètre de la population rapportée dans la formulation de l'objectif (patients ayant une forme de SEP-RR au stade précoce, correspondant à la demande d'ASMR III), de la population d'analyse (patients ayant une forme de SEP-R) et de la population simulée (patients ayant une forme de SEP-R inclus dans les études cliniques) ? Dans quelle mesure la population simulée est-elle cohérente avec la population d'analyse ?
4. Pouvez-vous discuter la pertinence de mener des analyses en sous-populations selon les patients naïfs de traitement et les patients prétraités ?

#### Comparateurs et séquence de prise en charge

5. Pouvez-vous clarifier l'inclusion des traitements natalizumab et fingolimod comme comparateurs au regard de l'objectif de l'analyse portant sur le périmètre de demande de remboursement de l'ASMR III ?

*Explication : il semble que ces deux traitements soient administrés dans les formes de SEP-RR très actives, formes de SEP qui ne sont pas incluses, de notre compréhension, dans le périmètre de demande de l'ASMR III.*

6. Concernant les séquences de traitement retenues en analyse de référence, pouvez-vous :

- a. indiquer les modalités des avis d'experts justifiant le rationnel du choix des séquences de traitement (nombre d'experts consultés, méthode...) ?
  - b. argumenter les répartitions des traitements ? A titre d'exemple, dans le scénario « HAS », 100% des patients après un traitement par ublituximab sont traités par ponesimob, tandis que dans l'analyse de référence, la moitié sont traités par ponesimob et l'autre moitié par natalizumab sans apporter d'explications.
7. Il est indiqué sur le fondement de l'avis d'un expert, que la cladribine constitue l'une des alternatives administrées aux patients en 3<sup>e</sup> intention.
- a. Pouvez-vous confronter et discuter ce choix au regard des recommandations de prise en charge et de l'utilisation en pratique courante des produits, en considérant notamment les données de l'OFSEP ?
  - b. Pouvez-vous indiquer comment ont été estimés les pourcentages d'utilisation de la cladribine selon les traitements précédemment reçus ?
8. Au-delà du 3<sup>e</sup> traitement, il est considéré que les patients reçoivent des soins de support. Dans quelle mesure ces soins sont-ils valorisés dans l'analyse ?
9. Concernant l'exploration de l'incertitude liée à la considération de séquences de traitements, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle la séquence de traitement considérée au-delà du premier traitement est similaire quel que soit le traitement initialement reçu ?
10. Pouvez-vous justifier cliniquement l'hypothèse de 90% de patients qui reçoivent un nouveau traitement après un premier traitement ?

#### • CHOIX DE MODELISATION

##### Population simulée

- 11. Pouvez-vous comparer les caractéristiques de la population simulée à celles de population française traitée, et effectuer une discussion approfondie relative à la représentativité de la population simulée à la population d'analyse ?
- 12. En lien avec la question précédente, une analyse de sensibilité en scénario sur les caractéristiques de la population simulée pourra être fournie.

##### Probabilités de transition

Estimation de l'évolution du handicap, des taux de poussées et de la mortalité

**Il semble que les approches retenues en analyse de référence pour l'estimation de l'évolution du handicap, des taux de poussées et de la mortalité, correspondent à celles de l'analyse de l'ICER 2023.**

- 13. Concernant l'estimation des probabilités de transitions relatives à l'évolution du handicap, il est attendu :
  - a. une justification du choix de la source de données considérée parmi l'ensemble des sources identifiées et la documentation de la méthode d'estimation associée ;

- b. davantage d'explications sur le fait de retenir plusieurs sources de données, à savoir la cohorte London Ontario et plusieurs essais cliniques ;
- c. une discussion en s'appuyant sur la littérature quant aux hypothèses sous-jacentes impliquées par le choix de la source de données, notamment au sujet de la régression et de la progression des patients entre les états EDSS.

En fonction de la justification apportée aux questions précédentes, des modifications de l'analyse de référence pourront être apportées.

**14. Concernant l'estimation du taux des poussées, il est attendu :**

- a. une justification du choix de la source de données considérée parmi l'ensemble des sources identifiées ;
- b. une discussion quant aux hypothèses impliquées par le choix de la source de données, notamment s'agissant de l'hypothèse de taux de poussées dépendants de l'EDSS, alors qu'il est indiqué dans le rapport technique « *que des recherches plus récentes suggèrent que les poussées sont indépendantes de l'EDSS Tremlett 2008 (74). Dans ce contexte il est cependant considéré que l'ARR décroît avec l'âge des patients ainsi qu'avec l'ancienneté de la SEP (deux critères liés) ».*

De manière générale, pouvez-vous clarifier ce qui est retenu en analyse de référence, le justifier, et indiquer les hypothèses sous-jacentes retenues dans modélisation ?

**15. Concernant l'estimation des surrisques de mortalité, il est attendu la justification du choix de la source de données considérée parmi l'ensemble des sources identifiées.**

**16. Enfin, pour l'ensemble des sources de données considérées, il est attendu des discussions relatives à la comparabilité des caractéristiques de la population de la source de données considérée à celles de la population simulée/d'analyse (en particulier sous quel traitement sont les patients).**

Arrêt de traitements

**17. Pouvez-vous justifier le choix de considérer en analyse de référence les arrêts de toutes causes ?**

**18. Pouvez-vous davantage expliquer comment sont estimées les probabilités d'arrêts des traitements lorsqu'ils sont administrés en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> lignes ?**

**19. Pouvez-vous présenter et commenter les durées moyennes simulées sous traitements de première ligne ?**

Evènements indésirables

**20. Pouvez-vous clarifier l'estimation des évènements indésirables modélisés ?**

- a. Mis à part la dernière ligne du tableau 33 du rapport technique, pouvez-vous confirmer que les EI listés ne se restreignent pas à des grades 3 et plus ?
- b. Pouvez-vous expliquer comment sont estimés les taux d'EI de grade 3 et plus, correspondant à la dernière ligne du tableau 33 du rapport technique ? Comment sont appliqués à partir de ces derniers, des coûts et des désutilités spécifiques par EI ?

Estimation de la mortalité

**21. Disposez-vous de données plus récentes pour estimer le facteur de surmortalité lié à la SEP ?**

**22. La justification du choix de la source de données retenue pour documenter l'efficacité comparative des traitements est insuffisante. Le choix de la source de données privilégiée en analyse de référence doit reposer sur un argumentaire approfondi abordant notamment les éléments listés ci-dessous et ne saurait reposer uniquement sur le choix d'inclure, [sur avis expert] une option thérapeutique administrée en 3<sup>e</sup> ligne. Pouvez-vous justifier :**

- a. les sources de données identifiées et leur méthode d'identification. En particulier, pourquoi la méta-analyse en réseau menée par vos soins, présentée dans la note d'intérêt thérapeutique (NIT) pour soutenir la demande d'inscription, n'a pas été décrite ?
- b. les hypothèses sur lesquelles se fondent les MAR identifiées en tenant compte des recommandations et des bonnes pratiques en matière de conduite de MAR (ex. sélection des études intégrant des données de preuve et grille évaluant les risques de biais, prise en compte des facteurs de modification d'intérêt, plausibilité de l'hypothèse de transitivité, évaluation de l'homogénéité des études, des populations et des protocoles, analyse de l'hétérogénéité des estimations, etc.).
- c. la robustesse des estimations issues des sources de données, et l'appréciation de l'incertitude que génère l'usage de ces dernières dans l'analyse.

**23. En lien avec la question précédente, il est notamment attendu la description :**

- a. de la méthode de la MAR réalisée par Samjoo *et al.* (2023), et non pas uniquement la méthode de la revue systématique de la littérature sur laquelle repose cette MAR.
- b. de la méthode et des résultats de la MAR réalisée par vos soins.

Une documentation (i.e. annexes) relative aux aspects a) et b) est attendue.

**24. Pouvez-vous présenter les matrices de probabilités de transition selon les traitements ?**

**25. Pouvez-vous apporter des éléments de justification sur l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur toute la durée de simulation ? Des analyses de sensibilité en scénario sont attendues sur cette hypothèse.**

•

#### • IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

**26. Concernant le choix de la source de données pour documenter les utilités, pouvez-vous justifier davantage :**

- a. l'absence de recueil de données de qualité de vie par le questionnaire EQ-5D dans les essais cliniques ULTIMATE malgré un retentissement important de la pathologie sur la qualité de vie patients, et une analyse économique centrée sur une analyse coût-utilité ?
- b. l'absence du choix d'un « mapping » du questionnaire de qualité de vie issus de l'essai clinique en scores d'utilités EQ-5D si pertinent ?
- c. le recours en dernier recours à des données de la littérature.

**27. Concernant la publication de Lebrun Fresnay et al. (2017), il est attendu :**

- a. une justification du choix de cette source ;

- b. une description détaillée des données et la méthodologie utilisée ;
  - c. une comparaison des caractéristiques de la population pour laquelle des données de qualité de vie ont été collectées dans cette étude et de la population simulée dans le modèle ;
  - d. et une discussion approfondie sur les différences observées.
28. Dans quelle mesure les données de qualité de vie selon le stade EDSS pourraient-elles être ajustées sur l'âge ?
29. Au regard de l'incertitude entourant l'estimation des scores d'utilité selon le stade EDSS dans la modélisation, toute analyse de sensibilité en scénario jugée pertinente sera versée au dossier, notamment une analyse intégrant les scores d'utilité de l'étude Kobelt et al.(2006).
30. Concernant la perte de qualité de vie liée aux poussées, il est attendu :
- a. une justification plus approfondie du choix de la source Kobelt et al (2009) qui est susceptible d'intégrer une désutilité bien plus importante que les sources alternatives ;
  - b. expliquer la perte de qualité plus modérée à partir du stade EDSS 6 et justifier l'hypothèse d'une désutilité dépendante ou non du stade EDSS ;
  - c. une description de la durée moyenne d'une poussée issue de la littérature ;
  - d. une justification sur le fait qu'il n'y a pas de double comptage de l'impact de la poussée avec la qualité de vie par stade EDSS.
31. En complément avec la question précédente, il est attendu que l'analyse de référence présentée retienne un choix plausible et justifié sur la perte de qualité de vie liée aux poussées. Une analyse de sensibilité en scénario détaillée testant l'impact de la prise en compte des poussées sur les résultats doit être fournie.

**Explication :** *l'application d'une perte de qualité de vie liée aux poussées pendant toute la durée du cycle (1 an) ne semble pas cohérente avec la durée moyenne d'une poussée. Le choix de la source et la méthode d'intégration proposée à ce jour dans le modèle semble favoriser le produit évalué.*

32. Pouvez-vous davantage décrire les sources de données et hypothèses considérées pour l'estimation des désutilités liées aux événements indésirables ?

•

## • IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

33. Concernant les données issues de l'étude de Kobelt et al. (2009) :
- a. Pouvez-vous indiquer comment ont été calculés les coûts de prise en charge de la pathologie par stade de handicap ?

**Explication :** *il semble que les coûts par stade EDSS (sans regroupement) ne soient pas retrouvés dans la publication*

- b. Pouvez-vous indiquer quelles ressources sont considérées dans la prise en charge ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter le risque de double comptage avec la prise en compte d'un poste de coûts lié spécifiquement à la prise en charge des poussées, et conduire une analyse de sensibilité en scénario sans ces derniers ?

**34. Pouvez-vous clarifier si le coût d'administration des traitements repose sur les coûts de l'ENC ou sur les tarifs ?**

*Explication : il est indiqué que l'ENC n'est pas considéré du fait des taux de sondage, mais la méthode d'estimation décrite correspond à des coûts issus de l'ENC.*

35. Pouvez-vous décrire davantage l'estimation des coûts liés à la prise en charge des événements indésirables ?
36. Pouvez-vous justifier davantage l'application d'un coût de transport sanitaire quel que soit l'évènement indésirable de grade 3/4 et pour le suivi régulier de la pathologie. Y-a-t-il un risque de double comptage avec le coût par stade EDSS ?
37. Pouvez-vous mettre à jour les coûts d'acquisition des traitements à la suite de baisse de prix, en particulier pour natalizumab et fingolimod ? Par ailleurs, il semble que le traitement natalizumab ait un biosimilaire disponible.

---

• **VALIDATION**

38. Pouvez-vous présenter un exercice de validation externe du modèle ?

---

• **ANALYSES DE SENSIBILITE**

39. De manière générale, pouvez-vous :
- présenter les différentiels de coûts et de QALYs, et lorsqu'applicable, présenter le pourcentage de variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence (notamment le tableau 81) ?
  - préciser pour chaque RDCR présenté, versus quel traitement ce dernier est exprimé ?
  - présenter également les résultats des analyses de sensibilité également en €/AVG ?
40. Dans l'analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 40 ans, le taux d'actualisation est-il abaissé au-delà de 30 ans à 1,5% ?
41. Concernant l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, pouvez-vous :
- expliquer la raison pour laquelle les probabilités de transition entre stades EDSS ne sont pas intégrées et le cas échéant évaluer l'impact de l'absence d'intégration de ces probabilités sur la robustesse de l'analyse probabiliste adoptée ?**
  - clarifier pourquoi seuls les paramètres liés à l'ublituximab et au ponesimod semblent être considérés parmi l'ensemble des traitements considérés dans l'analyse, et le cas échéant inclure l'ensemble des traitements ?**
  - tester la variation des paramètres de scores d'utilité et de coûts selon le niveau de handicap individuellement sachant qu'ils semblent varier simultanément uniquement ?**
  - expliquer la raison pour laquelle une variation arbitraire de +/-20% a été retenue pour le taux annualisé de poussées et modifier le cas échéant.**
42. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous :
- vérifier, confirmer les distributions de probabilité choisies (notamment les paramètres associés à une distribution lognormale) et présenter leurs paramètres ?**

- b. présenter les paramètres de la distribution Dirichlet ;
  - c. confirmer que l'ensemble des paramètres d'efficacité sont intégrés dans la modélisation ?
  - d. comparer les estimations probabilistes et déterministes du RDCR et des résultats de santé.
- **PRESENTATION DES RESULTATS**
43. Pouvez-vous fournir un tableau avec l'évolution de la répartition des patients en fonction des stades EDSS sur l'horizon temporel ?
  44. Pouvez-vous fournir la relation prix-RDCR lorsque cela est applicable ?

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

- **Population d'analyse**
1. Il est attendu que soit présentée une analyse de sensibilité en scénario complète intégrant uniquement la population correspondant au périmètre de demande de remboursement de l'ASMR III.
- **Estimation de la population cible et de la population rejointe**
2. Est-il attendu que la population cible augmente au cours des cinq années de l'horizon temporel de l'analyse ? Le cas échéant pouvez-vous envisager une croissance au cours du temps de l'effectif de la population cible ?

*Explication : la considération de patients incidents dans l'analyse pourrait paraître d'autant plus adaptée qu'il est considéré que la pénétration du marché par ublituximab reposera « sur les nouveaux patients incidents plus que sur des « switch » d'ocrelizumab »*

3. Pouvez-vous davantage discuter les hypothèses sous-jacentes à l'estimation du nombre de patients traités par ublituximab ? Des hypothèses alternatives seront testées en analyses de sensibilité en scénario.
- **Structure du modèle**
4. Pouvez-vous davantage expliciter le choix de ne pas considérer des séquences de traitement, et discuter l'impact sur les résultats de ce choix ? Confirmez-vous qu'un patient qui arrêterait son traitement au cours de l'année quelque qu'en soit la cause, ne recevrait plus de traitement avant l'année 2 ?
- **Données cliniques mobilisées**
5. Pourquoi aucune analyse de sensibilité ne sont réalisées sur les paramètres cliniques de l'analyse d'impact budgétaire ? Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats d'une variation des [principaux] paramètres cliniques de l'analyse d'impact budgétaire, et pouvez-vous envisager la conduite d'analyse de sensibilité sur les paramètres de l'analyse dont l'impact sur les résultats sont attendus importants ?
- **Analyses de sensibilité**

6. En cohérence avec la question sur les analyses de sensibilité de l'efficience, pouvez-vous privilégier l'intégration la variation des paramètres selon leurs IC95% lorsque ces derniers sont disponibles ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Structure du modèle – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                               | 39 |
| <b>Figure 2 : Schéma des études ULTIMATE I et II – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                             | 40 |
| Figure 3 et Figure 4: réseaux de la MAR pour les critères cliniques ARR et CDP-6 – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024] | 43 |
| Figure 5. Schéma de modélisation de l'analyse d'impact budgétaire de BRIUMVI – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                | 85 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience                                                                                                           | 7  |
| Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire                                                                                                    | 7  |
| Tableau 3. Contexte administratif*                                                                                                                                  | 9  |
| Tableau 4. Contexte clinique                                                                                                                                        | 9  |
| Tableau 5. Études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA dans d'autres indications – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]   | 10 |
| Tableau 6. Parts de marché annuelles                                                                                                                                | 29 |
| <b>Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion (ULTIMATE I et II, ITTm) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                | 36 |
| <b>Tableau 8. Traitements antérieurs de la SEP (ULTIMATE I et II, ITTm) – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                | 37 |
| <b>Tableau 9. Synthèse des données d'efficacité cliniques de BRIUMVI®, sources : ULTIMATE I et II – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b> | 39 |
| <b>Tableau 10. CDP-24, (ULTIMATE I et II, ITTm - données poolées) – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                      | 43 |
| Tableau 11. Probabilité de transition entre les stades EDDS – SEP-RR – analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]           | 45 |
| Tableau 12. Probabilité de transition entre les stades EDSS – SEP-SP – analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]           | 45 |
| Tableau 13. Probabilités de transition entre SEP-RR et SEP-SP analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                    | 45 |
| Tableau 14 – Surmortalité en fonction du stade EDSS – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                   | 46 |
| <b>Tableau 15. Efficacité retenue – MAR de Samjoo et al 2022 – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                           | 46 |

|                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 16. ARR en l'absence de traitement – Analyse de référence – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                                      | 47 |
| Tableau 17. Els tous grades correspondant aux Els de fréquences > 5% pour les anti-CD20 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                           | 48 |
| Tableau 18. Probabilité d'arrêt de traitement toutes causes en fonction de la place du DMT dans la séquence de traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024] | 49 |
| Tableau 19. Description des 2 <sup>nd</sup> traitements reçus en fonction du 1 <sup>er</sup> traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                   | 49 |
| Tableau 20. Description des 3 <sup>èmes</sup> traitements reçus en fonction du 2 <sup>nd</sup> traitement – scénario de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                 | 49 |
| <b>Tableau 21. Résultats de la recherche bibliographique sur les utilités – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                                          | 50 |
| <b>Tableau 22. Désutilités liées aux Els sérieux intégrés au modèle, source : Avis d'efficience HAS Ocrélizumab 2018– [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                | 50 |
| Tableau 23. Coûts de la maladie par stade EDSS, source : avis HAS Ocrélizumab 2018 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                                | 51 |
| Tableau 24. Coûts annuels désagrégés dans la SEP, source : Lebrun-Frenay 2017 – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                                     | 51 |
| Tableau 25. Ressources consommées. Coûts par cycle (non actualisés) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                                               | 51 |
| <b>Tableau 26. Validité interne du modèle sur la progression du handicap et la production de bénéfices associés – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                    | 53 |
| <b>Tableau 27. Validité externe du modèle : comparaison au dossier CEESP ocrelizumab en QALYs générés– [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                               | 53 |
| <b>Tableau 28. Validité externe du modèle : comparaison au dossier CEESP ocrelizumab en années de vie générées - [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                     | 53 |
| Tableau 29. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                 | 54 |
| <b>Tableau 30. Coûts en fonction des différents postes sur 30 ans et actualisé à 2.5%- [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                               | 55 |
| <b>Tableau 31. Résultats de santé en fonction de l'état de santé sur 30 ans et actualisé à 2.5% - [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                    | 55 |
| <b>Tableau 32. Résultats des analyses de sensibilité de l'analyse coût-utilité, réalisée sur les choix structurants- [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                 | 57 |
| <b>Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation-[source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                     | 60 |

|                                                                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tableau 34. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste en frontière d'efficience – Coût-Utilité– [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b> | <b>83</b> |
| <b>Tableau 35. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■%- [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>    | <b>83</b> |
| <b>Tableau 36. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■% [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>     | <b>83</b> |
| <b>Tableau 37. Résultats de l'analyse en frontière d'efficience – Réduction du prix d'ublituximab de ■% [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>     | <b>83</b> |
| <b>Tableau 38. Résultats de l'analyse principale en frontière d'efficience [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]</b>                                  | <b>84</b> |
| Tableau 39. Probabilités de décès de l'analyse d'impact budgétaire – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                       | 85        |
| Tableau 40. Coûts de la SEP par année sous un traitement donné – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                    | 86        |
| Tableau 41. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe et en scénario – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                      | 86        |
| Tableau 42. Coûts totaux, par postes et par traitements – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                                  | 88        |
| Tableau 43 : Coûts totaux, par postes et par scénario – [source de données : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                         | 92        |
| Tableau 44. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. 67 482 209 € en analyse principale) – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]  | 94        |
| Tableau 45. Impact budgétaire par année selon les hypothèses de baisse de prix – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                           | 94        |
| Tableau 46. Analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ublituximab – [source : rapport technique de l'industriel, décembre 2024]                                                | 94        |

# Références bibliographiques

---

1. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;
2. McKenna A, Lin GA, Whittington MD, Nikitin D, Herron-Smith S, Campbell JD, et al. Oral and monoclonal antibody treatments for relapsing forms of multiple sclerosis: Effectiveness and value: A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm.* juill 2023;29(7):857-61.
3. CEESP - KESIMPTA 2021 [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/kesimpta\\_08062021\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/kesimpta_08062021_avis_economique.pdf)
4. Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler J.* 1 août 2017;23(2\_suppl):65-77.
5. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler J.* 1 juin 2009;15(6):741-51.
6. van Hille B. EM-Consulte. [cité 20 juin 2024]. Perception par les patients atteints de sclérose en plaques (SEP), et leurs proches, des coûts indirects liés à la maladie : étude sur une communauté de patients français en 2016. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1173151/perception-par-les-patients-atteints-de-sclerose-e>
7. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2006;77(8):918-26.
8. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 12(7):e230016.
9. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2008;14(3):314-24.
10. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2012;18(2 Suppl):7-15.
11. CEESP - TECFIDERA 2014 [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/tecfidera\\_24062014\\_avis\\_efficiency.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/tecfidera_24062014_avis_efficiency.pdf)
12. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value Health.* 2007;10(1):54-60.
13. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2009;15(6):741-51.
14. D'Efficiency A. AVIS CEESP - OCREVUS.
15. Bg W, B B, Gp R, J N, W C, J B, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol [Internet].* févr 1989 [cité 19 juin 2024];112 ( Pt 1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2917275/>

16. J P, T B, H T, J O, F Z, M B, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* [Internet]. 17 janv 2014 [cité 19 juin 2024];4(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441054/>
17. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10169627/>
18. Rj F, Dh M, Jt P, M H, E H, M K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 20 sept 2012 [cité 19 juin 2024];367(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992072/>
19. R G, L K, DI A, A BO, G G, K S, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 20 sept 2012 [cité 19 juin 2024];367(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992073/>
20. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432-42. doi: 10.3111/13696998.2015.1135805. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26707273.

# Abréviations et acronymes

---

|        |                                                 |
|--------|-------------------------------------------------|
| ACE    | Analyse Coût-Efficacité                         |
| ACU    | Analyse Coût-Utilité                            |
| AMM    | Autorisation de Mise sur le Marché              |
| AMO    | Assurance Maladie obligatoire                   |
| ARR    | <i>Annual Relapse Rate</i>                      |
| ASD    | Analyse de Sensibilité Déterministe             |
| ASMR   | Amélioration du Service Médical Rendu           |
| ASP    | Analyse de Sensibilité Probabiliste             |
| AV     | Année de Vie                                    |
| AVG    | Année de Vie Gagnée                             |
| CDP    | <i>Confirmed Disability Progression</i>         |
| DMT    | <i>Disease Modifying Treatment</i>              |
| EDSS   | <i>Expanded Disability Status Scale</i>         |
| ENCC   | Etude Nationale Commune de Coûts                |
| GHM    | Groupe Homogène de Malades                      |
| GHS    | Groupe Homogène de séjours                      |
| HAS    | Haute Autorité de Santé                         |
| MAR    | Méta-analysis en réseau                         |
| mITT   | <i>Modified intention to treat</i>              |
| OFSEP  | Observatoire Français de la Sclérose en Plaques |
| QALY   | <i>Quality-adjusted Life Year</i>               |
| RDCR   | Ratio Différentiel Coût-Résultat                |
| SEP-R  | Sclérose en Plaques Récurrente                  |
| SEP-RR | Sclérose en Plaques Récurrente Rémittente       |
| SEP-SP | Sclérose en Plaques Secondairement Progressive  |
| TTC    | Toutes Taxes Comprises                          |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

