

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ublituximab

BRIUMVI 150 mg,

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Sclérose en plaques
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que BRIUMVI (ublituximab) est un traitement de première ou deuxième intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie chez l'adulte, au même titre que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
Intérêt de santé publique (ISP)	BRIUMVI (ublituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide, dans deux études de phase III, randomisées en double-aveugle, dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire : • sur le taux annualisé de poussées, critère de jugement principal, avec une réduction cliniquement pertinente de 59,4 % (RR = 0,406 IC95% : [0,268 ; 0,615], p<0,0001) dans l'étude ULTIMATE-I et de 49,1 % (RR = 0,509 IC95% : [0,330 ; 0,784], p<0,002) dans l'étude ULTIMATE-II, • sur le nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd et sur le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies, critères de jugement secondaires hiérarchisés,

	mais au regard : – de l'absence de démonstration d'une différence versus tériflunomide sur le délai d'apparition d'une progression du handicap, 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé cliniquement pertinent, tandis que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab), ont démontré leur supériorité sur ce critère, – de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20, rituximab, ocrelizumab et ofatumumab, ces deux derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant, – de l'absence de données robustes versus tériflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients, – de l'absence de données sur la tolérance à long terme (suivi médian de 95 semaines dans les études concernées), en particulier sur le risque d'hypogammaglobulinémie à long terme, la Commission de la transparence considère que BRIUMVI (ublituximab) : – n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, – n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.
Population cible	La population cible est estimée à 41 000 patients.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de BRIUMVI (ublituximab) chez des patients atteints de SEP-R, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles dans cette indication, afin de documenter : – les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par BRIUMVI (ublituximab) pour une SEP-R, – les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription, – l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap, – la tolérance à long terme. Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP. En l'absence de randomisation, la Commission préconise la réalisation d'une comparaison selon l'approche de l'émulation d'un essai cible, afin de contrôler au mieux, de la réalisation du protocole à l'interprétation des résultats, les biais liés à la sélection des patients, à la mesure de l'exposition ou de l'évènement, ou à la présence de facteurs de confusion via l'utilisation de méthodes d'inférence causale. L'interprétation des résultats devra particulièrement prendre en compte le risque de confusion résiduelle, notamment via la réalisation d'analyses de sensibilité appropriées. Si les études en cours ou prévues ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.
Recommandations particulières	➔ Conditionnements Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. ➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etudes ULTIMATE-I et ULTIMATE-II ⁵	13
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données issues des études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II (analyse groupée)	18
3.3.2 Données issues du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP)	19
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	20
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BRIUMVI (ublituximab) 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 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	ublituximab (L04AG14) BRIUMVI 150 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 6 mL (CIP : 34009 550 986 7 6) – 3 flacons en verre de 6 mL (CIP : 34009 551 012 1 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NEURAXPHARM (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31/05/2023 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet. L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins spécialisés ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès à l'assistance médicale nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion graves. Prémédication pour les réactions liées à la perfusion Les deux prémédications suivantes doivent être administrées (par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) avant chaque perfusion afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions associées à la perfusion pour les mesures complémentaires de réduction des RAP, voir rubrique 4.4 du RCP) : – 100 mg de méthylprednisolone ou 10 à 20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion ; – diphenhydramine 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion. De plus, une prémédication par un antipyrétique (paracétamol, par exemple) peut également être envisagée. Posologie <i>Première et deuxième doses</i> La première dose est administrée en perfusion intraveineuse de 150 mg (première perfusion), suivie d'une perfusion intraveineuse de 450 mg (deuxième perfusion) 2 semaines plus tard (voir le tableau 1 du RCP). <i>Doses suivantes</i>

	Les doses suivantes sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 450 mg toutes les 24 semaines (tableau 1 du RCP). La première des doses suivantes de 450 mg doit être administrée 24 semaines après la première perfusion. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ublituximab. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	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 lymphocytes exprimant cet antigène de surface.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – en Europe : BRIUMVI (ublituximab) est pris en charge en Italie et en Allemagne (accès pré-AMNOG) dans son indication AMM ainsi qu'en Espagne¹ tandis que sa demande de prise en charge est en cours d'évaluation aux Pays-Bas et en Belgique ; – aux Etats-Unis : BRIUMVI (ublituximab) a l'AMM depuis le 28 décembre 2022 dans un périmètre plus large que celui de l'AMM européenne : « BRIUMVI is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 décembre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)^{2,3}. Le caractère inflammatoire des lésions disséminées dans le temps et dans l'espace observées à l'IRM peut être confirmé par l'étude du liquide céphalorachidien, prélevé au patient par ponction lombaire. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et

¹ La prise en charge en Espagne est la suivante :

- En deuxième intention : comme traitement alternatif pour les patients atteints de SEP-RR (sclérose en plaques récurrente-rémittente) ou de SEP (sclérose en plaques secondairement progressive) avec une maladie active qui ne répondent pas à au moins un traitement de fond modérément efficace. L'utilisation de l'ublituximab peut être considérée comme une alternative à d'autres médicaments hautement actifs, tels que le natalizumab, l'ocrelizumab, l'ofatumumab, le fingolimod, la cladribine ou l'alemtuzumab.
- En première intention pour les MRS (formes poussées de sclérose en plaques) avec maladie active uniquement dans les cas de patients présentant une maladie agressive et à progression rapide (définie sur la base de critères cliniques et/ou de neuro-imagerie) et/ou en présence de facteurs de mauvais pronostic.

² Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69: 292–302.

³ Thompson, A.J, Banwell BL et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2018 : 17;162-73.

considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies selon l'activité inflammatoire et l'évolution du handicap : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP).

Les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent ainsi :

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

Les SEP-R sont dites actives quand la récurrence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révèlent une activité inflammatoire soutenue. On distingue les formes actives des formes très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) associés à des lésions localisées dans la substance blanche du SNC et entrecoupés de périodes de rémission. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le premier événement neurologique⁴. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Épidémiologie

La prévalence de la SEP en France est estimée à environ 109 300 cas⁵.

Les SEP-RR sont les formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85 % des cas au diagnostic), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

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

En cas de SEP-R active l'ocrelizumab (OCREVUS) ou l'ofatumumab (KESIMPTA) peuvent être utilisés en 1^{ère} intention. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM

⁴ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

⁵ CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2022.

⁶ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

(lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1ère ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Le score modifié de Rio9 est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1ère intention.

Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2ème ligne et plus dans les formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1ère ou 2ème ligne,
- Les anti-CD20, ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA), peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1ère intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2ème ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- L'ozanimod (ZEPOSIA) ou le ponesimod (PONVORY) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1ère ligne thérapeutique peut être préconisé conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1ère ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

BRIUMVI (ublituximab) étant indiqué dans les formes actives de SEP-R, ses comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les médicaments recommandés dans le traitement de 1ère intention des SEP-RR actives ;
- les médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou sévères ;
- et les médicaments des formes de SEP-SP.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Interférons				
AVONEX (interféron-β1a) Teva Santé	SEP-RR ; Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.
BETAFERON (interféron-β1b) Bayer Santé	SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet.
EXTAVIA (interféron-β1b) Novartis Pharma	SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet.
REBIF (interféron-β1a) Merck Serono	SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées.	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet.
PLEGRIDY (interféron-β 1a pé-gylé) Biogen	SEP-RR	15/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

Autres principes actifs

COPAXONE (acétate de glatiramère) Teva Santé	SEP-RR	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.
ZEPOSIA (ozanimod) Celgene SAS	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	02/12/2020 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.
OCREVUS (ocrelizumab) Roche	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	30/05/2018 (Inscription)	Important	ASMR III versus interféron β -1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.
AUBAGIO (tétriflunomide) Sanofi-Aventis	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	02/10/2019 (RI)	Important	Sans objet.
TECFIDERA (diméthyl fumarate) Biogen	SEP-RR	07/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR
GILENYA (fingolimod) Novartis Pharma	En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants : patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI
TYSABRI (natalizumab) Biogen	En monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants : Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond. ou Patients présentant une sclérose en plaques rémittente récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA

	injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.			
MAVENCLAD (cladribine) Merck Serono	Traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).	27/05/2020 (RI)	Faible	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.
KESIMPTA (ofatumumab) Novartis Pharma	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	02/06/2021 (RI)	Important	ASMR III versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).

A noter que la spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) indiquée dans le traitement de fond en monothérapie des adultes présentant des formes très actives de SEP-RR a été radiée de la liste des spécialités agréées aux collectivités par arrêté publié au Journal Officiel du 10 décembre 2021.

A noter également que BRIUMVI (ublituximab) a fait l'objet d'un développement concomitant à OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) : les études de BRIUMVI (ublituximab) ont été réalisées entre le 25/08/2017 et le 23/11/2020 alors que les études avec les autres anticorps anti-CD20 OCREVUS (ocrelizumab – les études OPERA I et OPERA II ont été réalisées respectivement entre le 31/08/2011 et 02/04/2015 et entre le 20/09/2011 et le 12/05/2015 (AMM obtenue le 8 janvier 2018) et KESIMPTA (ofatumumab – études ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II ont été réalisées respectivement entre le 20/09/2016 et le 05/07/2019 et entre le 26/06/2016 et le 10/07/2019 (AMM obtenue le 26 mars 2021).

➔ Traitements non-médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge des SEP-R repose également sur :

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

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

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, dans les SEP récurrentes actives, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

Néanmoins, en raison du profil de tolérance et des rechutes qui persistent avec ces spécialités, limitant ainsi parfois leur utilisation au long cours, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements mieux tolérés et ayant démontré une réduction de l'inflammation et du handicap, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BRIUMVI (ublituximab) repose principalement sur :

- deux études de phase III⁷, de méthodologie identique, randomisées, contrôlées *versus* tériflunomide, en double-aveugle, double placebo, multicentriques, d'une durée de 96 semaines, réalisées chez des patients adultes atteints de SEP-R dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide, en termes de réduction du taux annualisé de poussées :
 - l'étude ULTIMATE-I (NCT03277261) réalisée chez 549 patients
 - l'étude ULTIMATE-II (NCT03277248) réalisée chez 545 patients
- une analyse intermédiaire, non prévue au protocole, de l'étude d'extension descriptive TG1101-RMS303 (NCT04130997 - non publiée) réalisée en ouvert chez les patients adultes atteints de SEP-R précédemment inclus dans les études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II et ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance et l'efficacité de BRIUMVI jusqu'à 336 semaines ; en l'absence de rapport d'étude clinique et de plan d'analyse statistique signés, les résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

Le laboratoire a également fourni trois méta-analyses :

- une méta-analyse, récemment publiée⁸, réalisée par le laboratoire et, ayant eu pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ublituximab par rapport aux autres traitements de fond des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R ;
- une méta-analyse réalisée par l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER)⁹ ayant eu pour objectif principal d'estimer l'efficacité de l'ublituximab comparativement au teriflunomide 14mg (autre agent oral), à la classe des anticorps monoclonaux (natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, et rituximab) et autres traitements de première ligne (fumarates, fingolimod, siponimod, ozanimod et ponesimod) dans la SEP-R ;
- ainsi qu'une troisième méta-analyse issue de la littérature¹⁰ ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements de la SEP-R incluant l'ozanimod, le ponesimod, et l'ublituximab.

⁷ Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2022 ; 387: 704-14.

⁸ Moloney E, Mashayekhi A, Sharma S, et al. Comparative efficacy and tolerability of ublituximab vs. other monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Front. Neurol. 2024 ; 15:1479476.

⁹ Lin GA, Whittington MD, Nikitin D, Agboola F, McKenna A, Herron-Smith S, Pearson SD, Campbell J. Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis; Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, February 21, 2023.

¹⁰ Samjoo I A, Drudge C, Walsh S et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2023 ; 12 :e230016.

Les résultats de ces méta-analyses ne seront pas présentés compte-tenu notamment des limites suivantes :

- les nombreuses sources d'hétérogénéité remettant en cause l'hypothèse de transitivité :
 - l'hétérogénéité dans les schémas d'essais randomisés inclus,
 - l'hétérogénéité des populations, notamment sur les facteurs connus pour influencer le devenir ou la réponse au traitement,
 - l'hétérogénéité des critères d'évaluation des traitements,
 - l'hétérogénéité entre organisations et périodes d'inclusion,
- la qualité des études incluses :
 - aucune méta-analyse n'ayant sélectionné uniquement les études à faible risque de biais,
 - le nombre d'essais à fort risque de biais atteignant même 27 % (11/41) dans l'une des méta-analyses,
- la possible existence d'un biais de publication malgré l'utilisation de registres d'essais,
 - aucune méta-analyse n'ayant rapporté d'évaluation du biais de publication,
- les réseaux épars et peu connectés pour 2 méta-analyses,
- l'hypothèse d'incohérence mise à défaut pour 2 méta-analyses bien que leur analyse principale l'ignore.

A noter également que le bénéfice de l'ublituximab versus tériflunomide sur le taux annualisé de poussées, observé dans les 3 méta-analyses, a été porté par l'effet direct observé dans les essais ULTIMATE-I et ULTIMATE-II.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes ULTIMATE-I et ULTIMATE-II⁷

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit de deux études de phase III, comparatives versus tériflunomide, randomisées, en double aveugle, double-placebo, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide en termes de réduction du taux annualisé de poussées chez des patients adultes atteints de SEP-R après 96 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 96 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 20 semaines supplémentaires. Les patients ayant terminé la phase de traitement en double aveugle avaient la possibilité de poursuivre le traitement dans le cadre d'une étude d'extension en ouvert TG1101-RMS303 jusqu'à 172 semaines.

L'étude ULTIMATE-I a débuté le 19/09/2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 23/11/2020 tandis que l'étude ULTIMATE-II a débuté le 25/08/2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 23/11/2020.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patients âgés de 18 à 55 ans,
- diagnostic de SEP-R selon les critères de McDonald 2010¹¹,

¹¹ Polman CH, Reingold SC, Banwll B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 ; 69: 292–302.

- au moins 2 poussées dans les 2 années précédant la sélection dans l'étude, ou 1 poussée et/ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium (Gd) dans l'année précédant la sélection dans l'étude,
- IRM cérébrale documentée avec des anomalies compatibles avec la SEP,
- maladie active,
- un score EDSS¹² compris entre 0 et 5,5 inclus à la sélection,
- stabilité neurologique dans les 30 jours précédant la sélection et la randomisation,

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- diagnostic de SEP-PP,
- durée de la maladie ≥ 10 ans chez les patients présentant un score EDSS ≤ 2 ,
- traitement avec un anti-CD20 ou une autre thérapie ciblant les cellules B,
- traitement avec les thérapies suivantes à tout moment avant la randomisation :
 - alemtuzumab
 - natalizumab
 - tériflunomide
 - leflunomide
 - greffe de cellules souches
- traitement antérieur avec les thérapies suivantes :
 - cladiribine dans les 24 mois précédant la sélection,
 - daclizumab, azathioprine, methotrexate, or cyclophosphamide dans les 6 mois précédant la sélection,
 - fingolimod, modulateur du S1P, immunoglobine IV et plasmaphérèse dans les 90 jours précédant la sélection,
 - acétate de glatiramère, interférons, diméthyl fumarate, laquinimod ou glucocorticoïde dans les 30 jours précédant la sélection.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe ublituximab :
 - une perfusion IV de 150 mg d'ublituximab à J1 (S1), suivie d'une perfusion de 450 mg à J15 (S3), puis à S24, S48 et S72, conformément à la posologie de l'AMM,
 - un comprimé de placebo par voie orale tous les jours de J1 jusqu'à la fin de la semaine 95,
- Groupe tériflunomide :
 - un comprimé de 14 mg de tériflunomide par voie orale tous les jours de J1 jusqu'à la fin de la semaine 95, conformément à la posologie de l'AMM,
 - une perfusion IV de placebo à J1 (S1), suivi d'une perfusion à J15 (S3), puis à S24, S48 et S72.

¹² 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.

Les patients devaient recevoir une prémédication 30 à 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 à 20 mg, ou équivalent, par voie orale). Le traitement des symptômes et la réduction des débits de perfusion étaient autorisés afin de gérer les réactions liées à la perfusion. La prémédication par acétaminophène était autorisée à la discrétion de l'investigateur en cas de fièvre après la dose à la semaine 1.

Etude ULTIMATE-I : un total de 549 patients a été randomisé (274 dans le groupe ublituximab et 275 dans le groupe tétriflunomide) **dont 545 patients correspondant à la population ITT modifiée (ITTm) d'analyse principale**¹³ parmi lesquels : 271 dans le groupe ublituximab et 274 dans le groupe tétriflunomide.

A la date de l'analyse principale, le suivi médian était de 665,0 jours (min-max : 1 – 702 jours dans le groupe ublituximab et min-max : 14 – 694 jours dans le groupe tétriflunomide), soit environ 95 semaines. Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement de 96 semaines dans la population ITT était de 87,6 % dans le groupe ublituximab et 91,6 % dans le groupe tétriflunomide. Les principales causes d'arrêt de traitement étaient la tolérance (6,2 % [n=17] dans le groupe ublituximab *versus* 0,4 % [n=1] dans le groupe tétriflunomide) et le retrait du consentement (2,2 % [n=6] *versus* 5,5% [n=15]).

Etude ULTIMATE-II : un total de 545 patients a été randomisé (272 dans le groupe ublituximab et 273 dans le groupe tétriflunomide) **dont 544 patients correspondant à la population ITT modifiée (ITTm) d'analyse principale**¹³ parmi lesquels : 272 dans le groupe ublituximab et 272 dans le groupe tétriflunomide.

A la date de l'analyse principale, le suivi médian était de 665,0 jours (min-max : 88 – 702 jours dans le groupe ublituximab et min-max : 15 – 785 jours dans le groupe tétriflunomide) soit environ 95 semaines. Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement de 96 semaines dans la population ITT était de 93,4 % dans le groupe ublituximab et 87,5 % dans le groupe tétriflunomide. La principale cause d'arrêt de traitement était le retrait du consentement (2,2 % [n=6] dans le groupe ublituximab *versus* 8,4 % [n=23] dans le groupe tétriflunomide).

Population de l'étude

Etude ULTIMATE-I : les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes dans la population ITTm d'analyse principale. L'âge moyen (ET) était de 36,2 (8,2) ans dans le groupe ublituximab et de 37,0 (9,6) ans dans le groupe tétriflunomide et la majorité des patients était des femmes (65,1 %). Les patients inclus avaient une SEP RR dans 98 % des cas et une SEP SP dans 2 % des cas. En moyenne, les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ 7,5 ans avant l'inclusion dans le groupe ublituximab et 6,8 ans avant l'inclusion dans le groupe tétriflunomide, et le diagnostic en moyenne posé 4,9 ans avant l'inclusion dans le groupe ublituximab et 4,5 ans avant l'inclusion dans le groupe tétriflunomide. Le score EDSS moyen ($\pm$ ET) à l'inclusion était de 3,0 ($\pm$ 1,2) ans dans les deux groupes. Environ 40 % des patients avaient déjà reçu un traitement pour leur SEP dans les deux groupes avec majoritairement ($\geq$ 7% des patients) de l'acétate de glatiramère (16,6 % dans le groupe ublituximab *versus* 13,1 % dans le groupe tétriflunomide), de l'interféron β -1a (12,2 % *versus* 9,1 %), de l'interféron β -1b (7,0 % *versus* 9,5 %) et du laquinimod¹⁴ (7,0 % *versus* 8,0 %).

La totalité des patients a reçu un traitement concomitant dont une prémédication avant injection sous-cutanée par dexaméthasone pour 94 % des patients dans les deux groupes et une prémédication avant

¹³ ITTm = population correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement et ayant eu une évaluation de l'efficacité à l'inclusion et au moins une évaluation de l'efficacité ultérieure

¹⁴ Molécule n'ayant pas d'AMM et n'étant pas commercialisée en France

injection sous-cutanée par anti-histaminiques (diphényldramine majoritairement) pour 92,3 % des patients du groupe ublituximab et 90,1 % des patients du groupe tétriflunomide.

Etude ULTIMATE-II : les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes dans la population ITTm d'analyse principale. L'âge moyen (ET) était de 34,5 (8,8) ans dans le groupe ublituximab et de 36,2 (9,0) ans dans le groupe tétriflunomide et la majorité des patients était des femmes (63,3 %). Les patients inclus avaient une SEP RR dans 98 % des cas et une SEP SP dans 2 % des cas. En moyenne, les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ 7,8 ans avant l'inclusion dans le groupe ublituximab et 6,7 ans avant l'inclusion dans le groupe tétriflunomide, et le diagnostic en moyenne posé 5,0 ans avant l'inclusion dans les deux groupes. Le score EDSS moyen ($\pm$ ET) à l'inclusion était de 2,8 ($\pm$ 1,3) ans dans le groupe ublituximab et de 3,0 ($\pm$ 1,2) ans dans le groupe tétriflunomide. Environ 45,2 % des patients avaient déjà reçu un traitement pour leur SEP dans les deux groupes avec majoritairement ($\geq$ 7% des patients) de l'interféron β -1a (17,6 % dans le groupe ublituximab *versus* 15,8 % dans le groupe tétriflunomide), de l'acétate de glatiramère (14,7 % *versus* 12,5 %), du laquinimod¹⁴ (10,7 % *versus* 11,0 %) et de l'interféron β -1b (9,2 % *versus* 7,0 %)).

La totalité des patients a reçu un traitement concomitant dont une prémédication avant injection sous-cutanée par dexaméthasone pour 91,5 % des patients du groupe ublituximab et 95,6 % des patients du groupe tétriflunomide, et une prémédication avant injection sous-cutanée par anti-histaminiques (diphényldramine majoritairement) pour 87,5 % des patients du groupe ublituximab et 89,3 % des patients du groupe tétriflunomide.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées à 96 semaines (défini comme le nombre de poussées par année-patient¹⁵) dans la population ITT modifiée (ITTm).

Le taux annualisé de poussées (TAP) a été évalué séparément dans chacune des études (ULTIMATE I et II), en utilisant un modèle de régression binomiale négative incluant le nombre total de poussées confirmées survenues entre la date de randomisation et le jour du dernier traitement comme variable de réponse, et le groupe de traitement, le score EDSS (score EDSS initial $\leq$ 3,5 *versus* $>$ 3,5) et la région (USA et Europe de l'Ouest *versus* Europe de l'Est) comme covariables.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. Nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM à 96 semaines,
2. Nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies à l'IRM à 96 semaines,
3. Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDP-12) (analyse groupée entre les deux études)¹⁶,
4. Pourcentage de patients sans activité de la maladie selon les critères « No Evidence Disease Activity » (NEDA)¹⁷ entre 24 et 96 semaines,

¹⁵ Les poussées ont été confirmées par un Comité indépendant. Le nombre de poussées par année-patient a été estimé par le nombre total de poussées des patients du groupe divisé par la somme de la durée du traitement des patients de ce groupe.

¹⁶ 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 $\leq$ 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.

¹⁷ 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.

5. Pourcentage de patients ayant un Symbol Digit Modalities Test¹⁸ (SDMT) altéré (défini par une réduction ≥ 4 points par rapport à l'inclusion) à n'importe quelle évaluation post-inclusion jusqu'à 96 semaines,
6. Variation en pourcentage du volume cérébral entre l'inclusion et à 96 semaines.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'ublituximab a démontré sa supériorité par rapport au tériflunomide sur le taux annualisé de poussées à 96 semaines dans la population ITTm dans les deux études ULTIMATE I et ULTIMATE II.

Etude ULTIMATE-I : le taux annualisé de poussées a été 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 une réduction statistiquement significative de 59,4 % en faveur de l'ublituximab (RR = 0,406 (IC95% : [0,268 ; 0,615], $p < 0,0001$)¹⁹. Des résultats de même ordre ont été rapportés dans la population ITT.

Etude ULTIMATE II : le taux annualisé de poussées a été de 0,091 (IC95% = [0,049 ; 0,169] dans le groupe ublituximab et de 0,178 (IC95% = [0,109 ; 0,291] soit une réduction statistiquement significative de 49,1 % en faveur de l'ublituximab (RR = 0,509 (IC95% : [0,330 ; 0,784], $p < 0,002$). Des résultats de même ordre ont été rapportés dans la population ITT.

La supériorité de l'ublituximab ayant été démontrée par rapport au tériflunomide sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées à 96 semaines dans la population ITTm, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

La supériorité de l'ublituximab a été démontrée par rapport au tériflunomide dans la population ITTm sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés liés à l'IRM respectivement dans les deux études ULTIMATE I et ULTIMATE II :

1. **Nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM à 96 semaines**
 - Etude ULTIMATE I : RR = 0,033 IC95% [0,019 ; 0,058], $p < 0,0001$ ¹⁹
 - Etude ULTIMATE II : RR = 0,035 IC95% [0,019 ; 0,064], $p < 0,0001$ ¹⁹
2. **Nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies à l'IRM à 96 semaines)**
 - Etude ULTIMATE I : RR = 0,076 IC95% [0,056 ; 0,104], $p < 0,0001$ ¹⁹
 - Etude ULTIMATE II : 0,100 IC95% [0,073 ; 0,136], $p < 0,0001$ ¹⁹

Aucune différence significative n'a en revanche été mise en évidence entre l'ublituximab et le tériflunomide sur le 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé clinique de délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des deux

¹⁸ Le "Symbol Digit Modalities Test" (SDMT) est un test rapide d'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 à 96 semaines, d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion.

¹⁹ A noter que les valeurs de p sont différentes de celles de la publication des études concernées

études), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, les résultats sur les autres critères ne seront pas décrits.

Les résultats sur les trois premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les populations ITTm des études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II

Critères de jugement secondaire hiérarchisés	ULTIMATE-I		ULTIMATE-II	
	Ublituximab (n=271)	Tériflunomide (n=274)	Ublituximab (n=272)	Tériflunomide (n=272)
1/Nombre de lésions T1 Gd+ à la semaine 96				
Moyenne des moindres carrés (IC95%)	0,016 [0,008 ; 0,032]	0,491 [0,355 ; 0,679]	0,009 [0,004 ; 0,017]	0,250 [0,162 ; 0,385]
Rapport des taux (RR) IC95% Ublituximab/téri- flunomide ; p	0,033 [0,019 ; 0,058], p<0,0001 ¹⁹		0,035 [0,019 ; 0,064], p<0,0001 ¹⁹	
2/Nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles et élargies (NEL) à l'IRM à la semaine 96				
Moyenne des moindres carrés (IC95%)	0,213 [0,144 ; 0,316]	2,789 [2,136 ; 3,643]	0,282 [0,200 ; 0,397]	2,831 [2,128 ; 3,767]
Rapport des taux (RR) IC95% Ublituximab/téri- flunomide ; p	0,076 [0,056 ; 0,104], p<0,0001 ¹⁹		0,100 [0,073 ; 0,136], p<0,0001 ¹⁹	
3/Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDP-12), analyse groupée des po- pulations ITTm des deux études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II)				
	Ublituximab (n=543)		Tériflunomide (n=546)	
N(%)	28 (5,2)		32 (5,9)	
Hazard ratio [IC95 %], p	0,84 [0,50 ; 1,41], NS			

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II dans des analyses exploratoires à l'aide des échelles spécifiques de qualité de vie MSQOL-54 et SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Les résultats ne sont par conséquent pas décrits.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II (analyse groupée)

Les données de tolérance présentées sont issues d'une analyse groupée des populations de tolérance des études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II rapportée dans l'EPAR²⁰ de BRIUMVI (ublituximab) ainsi que dans la publication des études⁷. Au total, 1093 patients ont reçu au moins une dose de traitement, dont 545 patients dans le groupe ublituximab et 548 patients dans le groupe tériflunomide.

²⁰ EPAR de BRIUMVI (ublituximab) –<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/briumvi> [accédé le 10 décembre 2024]

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 89,2 % dans le groupe ublituximab et 91,4 % dans le groupe tériflunomide. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients) ont été : les céphalées (34,3 % dans le groupe ublituximab versus 26,6 % dans le groupe tériflunomide), la rhinopharyngite (18,3 % versus 17,9 %), la fièvre (13,9 % versus 4,9 %), les nausées (10,6 % versus 7,8 %), la diarrhée (8,1 % versus 10,6 %) et l'alopécie (3,5 % versus 15,3 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI de grade ≥ 3 a été plus important dans le groupe ublituximab que dans le groupe tériflunomide (21,3 % versus 14,1 %). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % patients) ont été : la diminution du nombre de lymphocytes (5,5 % versus 0 %), la lymphopénie (4,0 % versus 0,5 %) et la neutropénie (2,0 % versus 1,1 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a été de 10,8 % dans le groupe ublituximab versus 7,3 % dans le groupe tériflunomide. Les EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 3 patients) dans le groupe ublituximab ont été : les pneumonies (n=5 (0,9 %) dans le groupe ublituximab versus n=2 (0,4 %) dans le groupe tériflunomide), les pneumonies COVID-19 (n=4 (0,7 %) versus n=2 (0,4 %)), et les sinusites aiguës (n=3 (0,6 %) versus n=0).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été plus fréquemment rapportés chez les patients du groupe ublituximab que chez les patients du groupe tériflunomide (4,2 % versus 0,7 %).

Les EI ayant entraîné le décès ont été rapportés chez 3 patients (0,6 %) du groupe ublituximab versus aucun patient dans le groupe tériflunomide. Les trois décès survenus dans le groupe ublituximab étaient les suivants : une encéphalite et une salpingite jugées non liées au traitement et une pneumonie jugée possiblement liée au traitement.

Les EI d'intérêt particulier ont été plus fréquemment rapportés chez les patients du groupe ublituximab que chez les patients du groupe tériflunomide (respectivement 63,9 % versus 36,1 %) avec comme principaux EI d'intérêt rapportés : les réactions liées à la perfusion (48,3 % versus 13,1 %) et des cytopénies (25,7 % versus 16,2 %). Des tumeurs malignes ont été rapportées chez 2 patients (0,4 %) dans le groupe ublituximab (sarcome stromal de l'endomètre et cancer de l'utérus) versus 1 patient (0,2 %) dans le groupe tériflunomide (tumeur de la langue) et des infections sévères ont été rapportées chez 5 % des patients dans le groupe ublituximab versus 2,9 % des patients dans le groupe tériflunomide.

3.3.2 Données issues du Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP)

« Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquemment signalés sont les RAP (45,3 %) et les infections (55,8 %).

Description de certains effets indésirables particuliers

Réactions liées à la perfusion

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, les symptômes de RAP incluaient : pyrexie, frissons, céphalées, tachycardie, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, érythème et réaction anaphylactique. La plupart des RAP ont été de sévérité légère à modérée. L'incidence des RAP chez les patients traités par l'ublituximab a été de 45,3 % et elle a atteint son niveau le plus haut lors de la première perfusion (40,4 %). L'incidence des RAP a été de 8,6 % lors de la deuxième perfusion et a diminué par la suite. Chez 1,7 % des patients, les RAP ont conduit à une interruption du traitement. Des RAP graves se sont produites chez 0,4 % des patients.

Aucune RAP fatale n'est survenue.

Infection

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, la proportion de patients ayant présenté une infection grave a été de 5,0 % avec l'ublituximab contre 2,9 % dans le groupe tériflunomide. Le taux global d'infections chez les patients traités par l'ublituximab a été similaire à celui observé chez les patients traités par le tériflunomide (55,8 % contre 54,4 %, respectivement). Les infections ont été majoritairement de sévérité légère à modérée et il s'agissait principalement d'infections liées aux voies respiratoires (le plus souvent des rhinopharyngites et des bronchites). Des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 33,6 % des patients traités par l'ublituximab et chez 31,8 % des patients traités par le tériflunomide. Des infections des voies respiratoires inférieures sont survenues chez 5,1 % des patients traités par l'ublituximab et chez 4,0 % des patients traités par le tériflunomide [...]. »

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

Le résumé des risques du PGR de BRIUMVI (ublituximab) (version 1.1 du 24 octobre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	– Infections graves, y compris les infections opportunistes (par exemple LEMP et réactivation du VHB) – Tumeur maligne
Informations manquantes	– Sécurité pendant la grossesse et l'allaitement, y compris le risque pour le fœtus

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TG1101-RMS303 (NCT04130997)	Etude d'extension en ouvert 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
Etude ENHANCE	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 l'ublituximab, avec l'élimination de la dose initiale de 150 mg.	

➔ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, BRIUMVI (ublituximab) a démontré sa supériorité par rapport au tériflunomide dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle (ULTIMATE-I et ULTIMATE-II) réalisées respectivement chez 549 et 545 patients atteints de SEP-R :

- sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées à 96 semaines :
 - **étude ULTIMATE-I** : le taux annualisé de poussées a été 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 une réduction statistiquement significative de 59,4 % en faveur de l'ublituximab (RR = 0,406 (IC95% : [0,268 ; 0,615], p<0,0001) ;**
 - **étude ULTIMATE II** : le taux annualisé de poussées a été de 0,091 (IC95% = [0,049 ; 0,169] dans le groupe ublituximab et de 0,178 (IC95% = [0,109 ; 0,291] **soit une réduction statistiquement significative de 49,1 % en faveur de l'ublituximab (RR = 0,509 (IC95% : [0,330 ; 0,784], p<0,002).**
- sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés liés à l'IRM à 96 semaines, à savoir le nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd et le nombre total de lésions hypointenses T2 nouvelles ou élargies.

Aucune différence significative n'a en revanche été mise en évidence entre l'ublituximab et le tériflunomide sur le 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé clinique de délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des deux études), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

Le profil de tolérance rapporté par BRIUMVI (ublituximab) a été cohérent avec celui déjà rapporté pour les autres anti-CD20 disponibles dans cette indication (ocrelizumab, ofatumumab). Pour rappel, les risques importants identifiés au PGR sont les réactions liées à la perfusion et les risques importants potentiels sont les infections graves, y compris les infections opportunistes (par exemple, LEMP et réactivation du VHB) et les tumeurs malignes.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de démonstration d'efficacité versus tériflunomide sur le délai de survenue d'une progression du handicap à 12 semaines (3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisés dans les études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II), critère considéré comme pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient, tandis que les autres anti-CD20 disponibles dans cette indication (ocrelizumab²¹ et ofatumumab²²) ont démontré leur supériorité sur ce critère,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients,
- le profil de tolérance marqué par des risques importants de réactions à la perfusion et d'infections potentiellement sévères,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme (suivi médian de 95 semaines des études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II).

La Commission souligne l'absence de comparaison robuste aux autres traitements de première intention disponibles, ne permettant pas de positionner l'ublituximab par rapport à ces derniers, notamment les deux autres anti-CD20 OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab), disposant de la même indication et vis-à-vis desquels BRIUMVI (ublituximab) a fait l'objet d'un développement concomitant.

²¹ Avis de la Commission du 30/05/2018. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente [accédé le 13/12/2024]

²² Avis de la Commission du 02/06/2021. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270638/fr/kesimpta-ofatumumab [accédé le 13/12/2024]

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BRIUMVI (ublituximab) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.

L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été formellement démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide, dans deux études de phase III, randomisées en double-aveugle, dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire :
 - sur le taux annualisé de poussées, critère de jugement principal, avec une réduction cliniquement pertinente de 59,4 % (RR = 0,406 IC95% : [0,268 ; 0,615], $p < 0,0001$) dans l'étude ULTIMATE-I et 49,1 % (RR = 0,509 IC95% : [0,330 ; 0,784], $p < 0,002$) dans l'étude ULTIMATE-II,
 - sur le nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd et sur le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies, critères de jugement secondaire hiérarchisés,

et malgré :

- l'absence de démonstration d'une efficacité sur le délai d'apparition d'une progression du handicap, 3ème critère de jugement secondaire hiérarchisé pertinent, tandis que d'autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab), ont démontré leur supériorité sur ce critère,
- l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20, rituximab, ocrelizumab et ofatumumab, ces deux derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,

la Commission considère que BRIUMVI (ublituximab) est un traitement de première ou deuxième intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie chez l'adulte, au même titre que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

Une étude comparative versus les autres traitements de 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20 rituximab, ocrelizumab ou ofatumumab pourrait clarifier la place de BRIUMVI (ublituximab) dans la stratégie thérapeutique.

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

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

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique grave, évolutive, et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie, au même titre que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la SEP-R et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbidité et la mortalité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

BRIUMVI (ublituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRIUMVI (ublituximab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BRIUMVI (ublituximab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide, dans deux études de phase III, randomisées en double-aveugle, dans une population sélectionnée et

majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire :

- sur le taux annualisé de poussées, critère de jugement principal, avec une réduction cliniquement pertinente de 59,4 % (RR = 0,406 IC95% : [0,268 ; 0,615], $p < 0,0001$) dans l'étude ULTIMATE-I et de 49,1 % (RR = 0,509 IC95% : [0,330 ; 0,784], $p < 0,002$) dans l'étude ULTIMATE-II ;
- sur le nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd et sur le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies, critères de jugement secondaires hiérarchisés,

mais au regard :

- de l'absence de démonstration d'une différence versus tétriflunomide sur le délai d'apparition d'une progression du handicap, 3ème critère de jugement secondaire hiérarchisé cliniquement pertinent, tandis que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab), ont démontré leur supériorité sur ce critère,
- de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1ère intention, dont les autres anti-CD20, rituximab, ocrelizumab et ofatumumab, ces deux derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,
- de l'absence de données robustes versus tétriflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients,
- de l'absence de données sur la tolérance à long terme (suivi médian de 95 semaines dans les études concernées), en particulier sur le risque d'hypogammaglobulinémie à long terme,

la Commission de la transparence considère que BRIUMVI (ublituximab) 150 mg, solution à diluer pour perfusion :

- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

5.5 Population cible

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

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

Le nombre de patients avec une SEP peut être approché à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2017²³. La prévalence étant de 143 / 100 000, et après extrapolation à la population française²⁴, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques à 96 400.

D'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP²⁵) les formes récurrentes-rémittentes représentent 55,2 % de l'ensemble des SEP, soit un nombre maximum de patients de 53 200 en forme récurrente rémittente (SEP-RR).

²³ Données Medic'Am de 2017. Disponibles sur le site AMELI.

²⁴ Données INSERM disponibles au 1er janvier 2021

²⁵ <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte> ; Données au 15 Décembre 2019. [Internet] Consulté le 15/03/2021.

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

La population cible est estimée à 41 000 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de BRIUMVI (ublituximab) chez des patients atteints de SEP-R, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles dans cette indication, afin de documenter :

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

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

En l'absence de randomisation, la Commission préconise la réalisation d'une comparaison selon l'approche de l'émulation d'un essai cible, afin de contrôler au mieux, de la réalisation du protocole à l'interprétation des résultats, les biais liés à la sélection des patients, à la mesure de l'exposition ou de l'événement, ou à la présence de facteurs de confusion via l'utilisation de méthodes d'inférence causale. L'interprétation des résultats devra particulièrement prendre en compte le risque de confusion résiduelle, notamment via la réalisation d'analyses de sensibilité appropriées. Si les études en cours ou prévues ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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