

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kesimpta 20 mg solution injectable en seringue préremplie
Kesimpta 20 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kesimpta 20 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 20 mg d'ofatumumab dans 0,4 ml de solution (50 mg/ml).

Kesimpta 20 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 20 mg d'ofatumumab dans 0,4 ml de solution (50 mg/ml).

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)
Solution injectable (injection) en stylo prérempli (stylo Sensoready)

La solution est limpide à légèrement opalescente, et incolore à légèrement jaune-brunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kesimpta 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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

Oubli de dose

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

Populations particulières

Adultes de plus de 55 ans

Aucune étude n'a été conduite chez des patients atteints de SEP âgés de plus de 55 ans. Sur la base des données limitées disponibles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 55 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il est peu probable qu'une modification de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il est peu probable qu'une modification de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kesimpta chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Les sites habituels des injections sous-cutanées sont l'abdomen, la cuisse et la partie supérieure externe du bras.

La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé (voir rubrique 4.4).

Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique 4.4).

Infection active sévère jusqu'à sa résolution (voir rubrique 4.4).

Affection maligne évolutive connue.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à l'injection

Les patients doivent être informés que les réactions liées à l'injection (systémiques) peuvent survenir, généralement dans les 24 heures suivant l'injection et principalement après la première injection (voir rubrique 4.8). Seul un bénéfice limité de la prémédication par corticoïdes a été observé dans les études cliniques dans la SEP-R. Les réactions liées à l'injection, si elles surviennent, peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique. Par conséquent, l'utilisation d'une prémédication n'est pas nécessaire.

Les symptômes (locaux) de réaction au site d'injection observés dans les études cliniques ont inclus un érythème, un œdème, un prurit et des douleurs (voir rubrique 4.8).

La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié (voir rubrique 4.2).

Infections

Il est recommandé d'évaluer l'état immunitaire du patient avant de débiter le traitement.

Sur la base de son mode d'action et de l'expérience clinique disponible, l'ofatumumab peut être associé à un risque accru d'infections (voir rubrique 4.8).

L'administration doit être retardée chez les patients présentant une infection active jusqu'à la résolution de l'infection.

L'ofatumumab ne doit pas être administré aux patients présentant un déficit immunitaire sévère (par exemple une neutropénie ou une lymphopénie importante).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des infections par le virus de John Cunningham (JC) se traduisant par une LEMP ont été observées chez des patients traités par des anticorps anti-CD20, par d'autres traitements de la SEP et par de l'ofatumumab à des doses nettement plus élevées dans des indications oncologiques. Les médecins doivent être vigilants en cas d'antécédents médicaux de LEMP et vis-à-vis d'éventuels symptômes cliniques ou d'observations par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pouvant évoquer une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par ofatumumab doit être interrompu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation du VHB est survenue chez des patients traités par des anticorps anti-CD20, ce qui a entraîné dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par ofatumumab. Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement. Le dépistage doit au minimum inclure la recherche de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs) et l'anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du VHB (Ac anti-HBc). Ces tests peuvent être complétés par d'autres marqueurs appropriés conformément aux recommandations locales. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (Ag HBs ou Ac anti-HBc) doivent consulter un médecin spécialiste en hépatologie avant le début du traitement et doivent être surveillés et pris en charge selon les recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Traitement des patients présentant un déficit immunitaire sévère

Les patients présentant un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution du déficit immunitaire (voir rubrique 4.3).

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps que l'ofatumumab, à l'exception des corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées.

Vaccinations

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par ofatumumab pour les vaccins vivants ou vivants atténués et, si possible, au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement par ofatumumab pour les vaccins inactivés.

L'ofatumumab peut interférer avec l'efficacité des vaccins inactivés.

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par ofatumumab n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée au cours du traitement et après son arrêt jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (voir rubrique 4.5). Le délai médian de repopulation des lymphocytes B à la limite inférieure de la normale (LIN, définie comme 40 cellules/ μ l) ou à la valeur initiale est de 24,6 semaines après l'arrêt du traitement selon les données des études de phase III (voir rubrique 5.1).

Vaccination des nourrissons nés de mères traitées par ofatumumab durant la grossesse

Chez les nourrissons nés de mères traitées par ofatumumab pendant la grossesse, les vaccins vivants ou vivants atténués ne doivent pas être administrés tant que la normalisation du nombre de lymphocytes B n'a pas été confirmée. La déplétion en lymphocytes B chez ces nourrissons peut accroître les risques associés aux vaccins vivants ou vivants atténués.

Les vaccins inactivés peuvent être administrés si nécessaire avant la normalisation des lymphocytes B, toutefois l'évaluation des réponses immunitaires vaccinales comprenant la consultation d'un spécialiste qualifié doit être envisagée afin de déterminer si une réponse immunitaire protectrice s'est développée (voir rubrique 4.6).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, car aucune interaction médicamenteuse n'est attendue par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs.

Vaccinations

La sécurité et la capacité de générer une réponse à une primovaccination ou à un rappel par des vaccins vivants, vivants atténués ou inactivés au cours du traitement par ofatumumab n'ont pas été étudiées. La réponse à la vaccination peut être altérée lorsque la quantité de lymphocytes B est diminuée. Il est recommandé aux patients de terminer leurs vaccinations avant le début du traitement par ofatumumab (voir rubrique 4.4).

Autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le risque d'effets additifs sur le système immunitaire doit être pris en compte lors de l'administration concomitante de traitements immunosuppresseurs et d'ofatumumab.

Lors de l'instauration d'un traitement par ofatumumab après d'autres immunosuppresseurs ayant des effets immunitaires prolongés ou lors de l'instauration d'autres immunosuppresseurs ayant des effets immunitaires prolongés après un traitement par ofatumumab, la durée et le mode d'action de ces médicaments doivent être pris en compte en raison de leurs effets immunosuppresseurs additifs potentiels (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à des taux de grossesse inférieurs à 1 %) pendant le traitement par Kesimpta et durant les 6 mois qui suivent la dernière administration de Kesimpta.

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'ofatumumab chez la femme enceinte sont limitées. Sur la base des résultats des études menées chez l'animal, l'ofatumumab peut traverser la barrière placentaire et provoquer une déplétion en lymphocytes B chez le fœtus (voir rubrique 5.3). Il n'a pas été observé de tératogénicité après l'administration intraveineuse d'ofatumumab à des guenons gravides au cours de l'organogénèse.

Une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant la grossesse. La durée potentielle de la déplétion en lymphocytes B chez les nourrissons exposés *in utero* à l'ofatumumab et l'impact de la déplétion en lymphocytes B sur la sécurité et l'efficacité des vaccins, ne sont pas connus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le traitement par ofatumumab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Afin d'aider à déterminer les effets de l'ofatumumab chez les femmes enceintes, les professionnels de santé sont invités à déclarer au représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tous les cas de grossesse et toutes les complications qui se produisent pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière dose d'ofatumumab, de manière à permettre le suivi de ces patientes par le biais du programme de surveillance renforcée des grossesses (*PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme*, PRIM). De plus, tous les événements indésirables liés à la grossesse doivent être déclarés via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

Allaitement

L'utilisation de l'ofatumumab chez la femme durant l'allaitement n'a pas été étudiée. On ne sait pas si l'ofatumumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion des anticorps IgG dans le lait maternel se produit dans les premiers jours après la naissance, et leur concentration décroît rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Après cela, l'ofatumumab peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de besoin clinique. Cependant, si la patiente a été traitée par l'ofatumumab jusqu'aux derniers mois de sa grossesse, l'allaitement peut débuter immédiatement après la naissance.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'ofatumumab sur la fertilité humaine.

Les données précliniques sur les paramètres de fertilité chez le singe mâle et femelle n'ont pas révélé de risques potentiels pour l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kesimpta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (39,4 %), les réactions systémiques liées à l'injection (20,6 %), les réactions au site d'injection (10,9 %) et les infections des voies urinaires (11,9 %) (voir rubrique 4.4 et la sous-rubrique ci-dessous « Description d'effets indésirables sélectionnés » pour plus de détails).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'ofatumumab dans les études cliniques pivots menées dans la SEP-R sont présentés par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) dans le Tableau 1. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 Tableau des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ¹ Infections des voies urinaires ²
Fréquent	Herpès buccal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (locales)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Réactions liées à l'injection (systémiques)
Investigations	
Fréquent	Déficit en immunoglobuline M sanguine
¹ Un regroupement des termes préférentiels (<i>preferred terms</i> , PT) suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, sinusite, pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, angine, sinusite aiguë, pharyngoamygdalite, laryngite, pharyngite streptococcique, rhinite virale, sinusite bactérienne, angine bactérienne, pharyngite virale, angine virale, sinusite chronique, herpès nasal, trachéite. ² Un regroupement des termes préférentiels suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par colibacille, bactériurie asymptomatique, bactériurie.	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Dans les études cliniques de phase III dans la SEP-R, le taux global d'infections et d'infections graves chez les patients traités par ofatumumab était similaire à celui des patients traités par tériflunomide (respectivement 51,6 % vs 52,7 %, et 2,5 % vs 1,8 %). Deux patients (0,2%) ont arrêté et 11 patients (1,2%) ont temporairement interrompu le traitement de l'étude en raison d'une infection grave.

Infections des voies respiratoires supérieures

Dans ces études, 39,4 % des patients traités par l'ofatumumab ont présenté des infections des voies respiratoires supérieures contre 37,8 % des patients traités par le tériflunomide. Les infections ont été principalement légères à modérées et ont pour la plupart consisté en rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et grippe.

Réactions liées à l'injection

Dans les études cliniques de phase III dans la SEP-R, des réactions liées à l'injection (systémiques) ont été rapportées chez 20,6 % des patients traités par l'ofatumumab.

L'incidence des réactions liées à l'injection a été plus élevée lors de la première injection (14,4 %), et a diminué de manière significative lors des injections suivantes (4,4 % avec la deuxième, <3 % avec la troisième). Les réactions liées à l'injection ont été pour la plupart (99,8 %) de sévérité légère à modérée. Deux patients (0,2 %) atteints de SEP traités par l'ofatumumab ont rapporté des réactions graves liées à l'injection mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Les symptômes les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) comprenaient : fièvre, céphalée, myalgie, frissons et fatigue.

Réactions au site d'injection

Dans les études cliniques de phase III dans la SEP-R, des réactions au site d'injection (locales) ont été rapportées chez 10,9 % des patients traités par l'ofatumumab.

Les réactions locales au site d'administration ont été très fréquentes. Les réactions au site d'injection ont toutes été légères à modérées et non graves. Les symptômes les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) comprenaient : érythème, douleur, prurit et œdème.

Anomalies biologiques

Immunoglobulines

Au cours des études cliniques de phase III dans la SEP-R, une diminution de la valeur moyenne des immunoglobulines M (IgM) (diminution de 30,9% après 48 semaines et de 38,8% après 96 semaines) a été observée et aucune association avec un risque d'infections, y compris d'infections graves, n'a été mise en évidence.

Chez 14,3 % des patients, le traitement par l'ofatumumab a entraîné une diminution des IgM qui ont atteint une valeur inférieure à 0,34 g/l.

L'ofatumumab a été associé à une diminution transitoire de 4,3 % des taux moyens d'immunoglobulines G (IgG) après 48 semaines de traitement mais à une augmentation de 2,2 % après 96 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 700 mg ont été administrées dans les études cliniques chez des patients atteints de SEP sans toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme d'effet indésirable chez le patient et d'instaurer un traitement symptomatique approprié si nécessaire.

L'ofatumumab a été précédemment utilisé dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique (LLC), à des doses allant jusqu'à 2 000 mg administrées par perfusion intraveineuse. L'ofatumumab administré par injection sous-cutanée n'a pas été évalué ni autorisé dans cette indication. Il ne doit pas être utilisé dans des indications oncologiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA52

Mécanisme d'action

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 entièrement humain (immunoglobuline G1, IgG1). L'antigène CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur les lymphocytes B du stade de pré-lymphocyte B au stade de lymphocyte B mature. L'antigène CD20 est également exprimé sur une petite fraction des lymphocytes T activés.

La liaison de l'ofatumumab à CD20 induit la lyse des lymphocytes B CD20+ principalement par cytotoxicité dépendante du complément et, dans une moindre mesure, par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'ofatumumab a également démontré sa capacité à provoquer la lyse cellulaire à la fois dans les cellules à expression élevée et dans les cellules à expression basse de CD20. La quantité de lymphocytes T exprimant CD20 est également diminuée par l'ofatumumab.

Effets pharmacodynamiques

Déplétion en lymphocytes B

Dans les études cliniques dans la SEP-R l'administration d'ofatumumab 20 mg toutes les 4 semaines, après un schéma posologique initial de 20 mg aux jours 1, 7 et 14, a entraîné une réduction rapide et prolongée des lymphocytes B jusqu'au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN : définie comme 40 cellules/ μ l) dès 2 semaines après l'instauration du traitement. Avant le début de la phase d'entretien à partir de la semaine 4, des nombres totaux de lymphocytes B <10 cellules/ μ l ont été atteints chez 94 % des patients, augmentant à 98 % des patients à la semaine 12, et se sont maintenus jusqu'à 120 semaines (c'est-à-dire pendant toute la durée du traitement à l'étude).

Repopulation en lymphocytes B

Les données des études cliniques de phase III dans la SEP-R indiquent un délai médian de repopulation en lymphocytes B ou de retour au nombre à l'inclusion de 24,6 semaines après l'arrêt du traitement. La modélisation PK des lymphocytes B et la simulation pour la repopulation en lymphocytes B corroborent ces données, prédisant un délai médian de retour des lymphocytes B à la LIN de 23 semaines après l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Dans les études de phase III dans la SEP-R, l'incidence globale des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) apparus sous traitement a été de 0,2% (2 patients sur 914 traités par l'ofatumumab). Aucun patient avec des ADA potentialisant ou neutralisant le traitement n'a été identifié. L'impact observé de titres positifs d'ADA sur la PK, le profil de sécurité ou la cinétique des lymphocytes B ne peut être évalué compte tenu de la faible incidence des ADA associés à l'ofatumumab.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ofatumumab ont été évaluées dans deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* un comparateur actif, avec des schémas d'étude identiques (Étude 1 [ASCLEPIOS I] et Étude 2 [ASCLEPIOS II]). Dans ces études les patients présentaient des formes récurrentes de SEP (SEP-R), étaient âgés de 18 à 55 ans, avaient un score de handicap à la sélection avec l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale,) compris entre 0 et 5,5 et avaient présenté au moins une poussée documentée au cours de l'année précédente ou deux poussées au cours des deux années précédentes ou une IRM avec gadolinium (Gd) positive au cours de l'année précédente. Il a été inclus à la fois des patients nouvellement diagnostiqués et des patients en relais de leur traitement actuel.

Dans les deux études, respectivement 927 et 955 patients atteints de SEP-R ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir soit des injections sous-cutanées d'ofatumumab 20 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4 après un schéma posologique initial de trois doses hebdomadaires de 20 mg au cours de 14 premiers jours (aux jours 1, 7 et 14), soit des gélules de tériflunomide 14 mg par voie orale une fois par jour. Les patients ont également reçu un placebo correspondant à l'autre traitement afin de garantir l'aveugle (étude en double aveugle).

La durée du traitement pour chaque patient a été variable selon le moment où les critères de fin de l'étude étaient atteints. Sur les deux études, la durée médiane du traitement a été de 85 semaines, 33,0 % des patients du groupe ofatumumab comparé à 23,2 % des patients du groupe tériflunomide ont été traités pendant plus de 96 semaines.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement et entre les deux études (voir Tableau 2). L'âge moyen était de 38 ans, la durée moyenne de la maladie était de 8,2 ans depuis l'apparition du premier symptôme, et le score EDSS moyen était de 2,9 ; 40 % des patients étaient naïfs de traitement de fond antérieur et 40 % avaient des lésions en T1 rehaussées par le gadolinium (Gd) à l'IRM d'inclusion.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité des deux études était le taux annualisé de poussées (TAP) confirmées sur la base du score EDSS. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient le délai d'apparition d'une progression du handicap à l'EDSS (confirmée à 3 et 6 mois), définie comme une augmentation du score EDSS de $\geq 1,5$, ≥ 1 , ou $\geq 0,5$ chez les patients avec un score EDSS à l'inclusion de respectivement 0, 1 à 5 ou $\geq 5,5$. Les autres principaux critères d'évaluation secondaires incluaient le nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM et le taux annualisé de lésions en T2 nouvelles ou élargies. Les principaux critères d'évaluation secondaires liés au handicap ont été évalués dans une méta-analyse des données combinées de l'étude 1 et de l'étude 2 ASCLEPIOS, comme défini dans les protocoles d'étude.

Tableau 2 Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion

Caractéristiques	Étude 1 (ASCLEPIOS I)		Étude 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomide (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomide (N = 474)
Âge (moyenne \pm écart type ; ans)	39 \pm 9	38 \pm 9	38 \pm 9	38 \pm 9
Sexe (femmes ; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Durée de la SEP depuis le diagnostic (moyenne/médiane ; ans)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Précédemment traités par DMT (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois	1,2	1,3	1,3	1,3
Score EDSS (moyenne/médiane)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Volume total moyen des lésions en T2 (cm ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Patients avec des lésions T1 Gd+ (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Nombre de lésions T1 Gd+ (moyenne)	1,7	1,2	1,6	1,5

Les résultats d'efficacité pour les deux études sont résumés dans le Tableau 3 et la Figure 1.

Dans les deux études de phase III, l'ofatumumab comparé au tériflunomide a démontré une réduction significative du taux annualisé de poussées de respectivement 50,5 % et 58,5 %.

La méta-analyse pré-spécifiée des données combinées a montré que l'ofatumumab comparé au tériflunomide réduisait de manière significative le risque de progression du handicap confirmée (*confirmed disability progression*, CDP) à 3 mois de 34,4 % et le risque de CDP à 6 mois de 32,5 % (voir Figure 1).

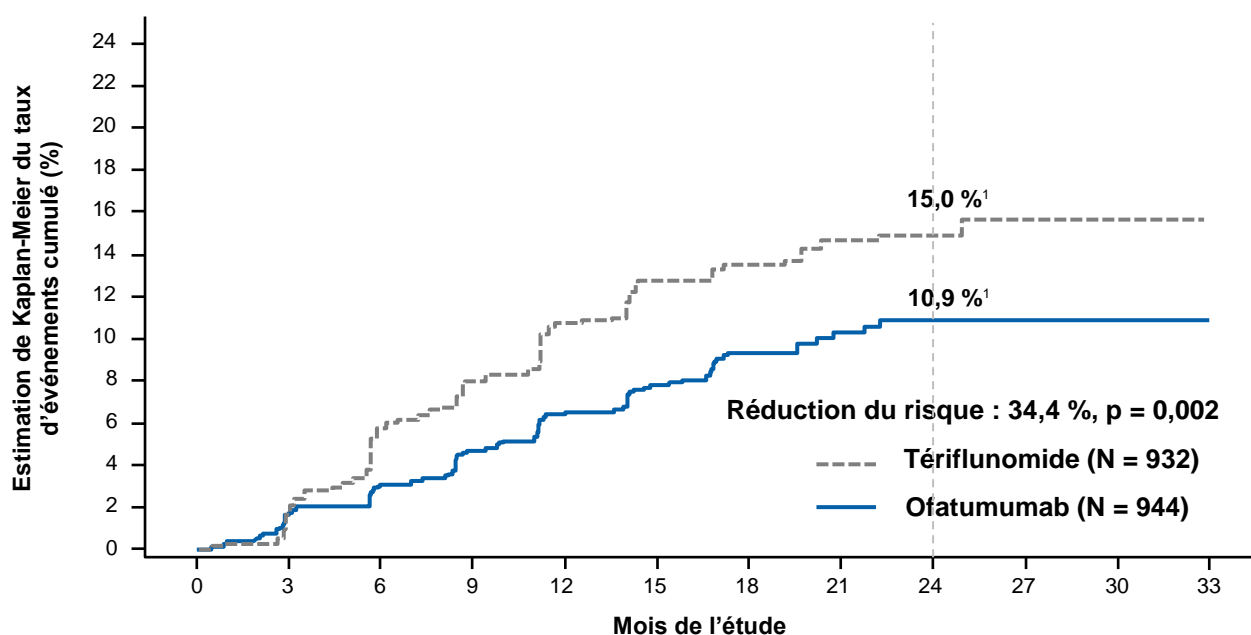
L'ofatumumab comparé au tériflunomide a réduit de manière significative le nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gd de 95,9 % et le taux de lésions en T2 nouvelles ou élargies de 83,5 % (les valeurs représentent les réductions moyennes pour les études combinées).

Un effet similaire de l'ofatumumab sur les principaux résultats d'efficacité par rapport au tériflunomide a été observé dans les deux études de phase III dans des sous-groupes exploratoires définis par le sexe, l'âge, le poids corporel, un traitement antérieur non stéroïdien de la SEP, l'invalidité initiale et l'activité de la maladie.

Tableau 3 Présentation des principaux résultats des études de phase III dans la SEP-R

Critères d'évaluation	Étude 1 (ASCLEPIOS I)		Étude 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (n = 465)	Tériflunomide 14 mg (n = 462)	Ofatumumab 20 mg (n = 481)	Tériflunomide 14 mg (n = 474)
Critères d'évaluation basés sur les études séparées				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation principal) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Réduction du taux	50,5 % (p <0,001)		58,5 % (p <0,001)	
Nombre moyen de lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Réduction relative	97,5 % (p <0,001)		93,8 % (p <0,001)	
Nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies par an	0,72	4,00	0,64	4,15
Réduction relative	81,9 % (p <0,001)		84,5 % (p <0,001)	
Critères d'évaluation basés sur les méta-analyses pré-spécifiées				
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 3 mois ²	10,9 % ofatumumab contre 15,0 % tériflunomide			
Réduction du risque	34,4 % (p = 0,002)			
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 6 mois ²	8,1 % ofatumumab contre 12,0 % tériflunomide			
Réduction du risque	32,5 % (p = 0,012)			
¹ Poussées confirmées (associées à une variation cliniquement pertinente du score EDSS).				
² Estimations de Kaplan-Meier au mois 24. Les CDP à 3 et 6 mois ont été évaluées sur la base d'une analyse planifiée de manière prospective des données combinées des deux études de phase III et définies comme une augmentation cliniquement significative du score EDSS maintenue pendant au moins 3 ou 6 mois, respectivement. Une augmentation cliniquement significative du score EDSS est définie comme une augmentation d'au moins 1,5 point si le score EDSS à l'inclusion était de 0, une augmentation d'au moins 1,0 point si le score EDSS à l'inclusion était compris entre 1,0 et 5,0 points, et une augmentation d'au moins 0,5 point si le score EDSS à l'inclusion était d'au moins 5,5 points ou plus.				

Figure 1 Délai d'apparition de la première CDP durant les 3 premiers mois de traitement (Étude 1 et Étude 2 ASCLEPIOS combinées, population totale analysée)



Nombre de patients à risque

Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1	0
Tériflunomide	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1	0

¹ Les chiffres montrés sur les courbes représentent les estimations de Kaplan-Meier du risque de survenue de l'événement à 24 mois (marqué par la ligne pointillée verticale).

Dans les études de phase III, les proportions de patients avec des événements indésirables (EI) (83,6 % contre 84,2 %) et des EI entraînant l'arrêt du traitement (5,7 % contre 5,2 %) ont été similaires dans les groupes ofatumumab et tériflunomide.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kesimpta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une dose sous-cutanée mensuelle de 20 mg se traduit par une ASC_{tau} moyenne de 483 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ et une C_{max} moyenne de 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ à l'état d'équilibre.

Après l'administration sous-cutanée, l'ofatumumab est probablement principalement absorbé par le système lymphatique comme d'autres anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à 5,42 litres après l'administration sous-cutanée répétée d'ofatumumab à une dose de 20 mg.

Biotransformation

L'ofatumumab est une protéine dont le métabolisme attendu est la dégradation en petits peptides et acides aminés par des enzymes protéolytiques ubiquitaires.

Élimination

L'ofatumumab est éliminé de deux façons : soit par une voie influencée par la cible qui correspond à une liaison aux cellules B, soit par une voie indépendante de la cible, influencée par une endocytose non spécifique suivie d'un catabolisme intracellulaire, comme avec les autres IgG. Les cellules B présentes à l'inclusion entraînent une clairance de l'ofatumumab influencée par la cible plus importante au début du traitement. L'administration d'ofatumumab entraîne une déplétion importante en lymphocytes B donnant lieu à une clairance globale réduite.

La demi-vie à l'état d'équilibre a été estimée à environ 16 jours après l'administration sous-cutanée répétée d'ofatumumab à une dose de 20 mg.

Linéarité/non-linéarité

L'ofatumumab avait un profil pharmacocinétique non linéaire du fait de la diminution de sa clairance au cours du temps.

Populations particulières

Adultes de plus de 55 ans

Il n'y a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique de l'ofatumumab chez les patients âgés de plus de 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de l'ofatumumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Sexe

L'analyse de population d'une étude croisée a montré que le sexe n'a qu'un effet modeste (12 %) sur le volume central de distribution de l'ofatumumab avec des valeurs de C_{max} et d'ASC plus élevées chez les patients de sexe féminin (48 % des patients de cette analyse étaient de sexe masculin et 52 % de sexe féminin) ; ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, et par conséquent aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Poids corporel

Sur la base des résultats d'une analyse croisée de la population, le poids corporel a été identifié comme une covariable de l'exposition (C_{max} et ASC) à l'ofatumumab chez les patients atteints de SEP-R. Cependant, le poids corporel n'a pas affecté les paramètres de sécurité et d'efficacité évalués dans les études cliniques, et par conséquent un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée avec l'ofatumumab chez des patients ayant une insuffisance rénale.

Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques. Aucune information de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Toutefois, comme l'ofatumumab n'est pas éliminé par voie urinaire, les patients ayant une insuffisance rénale ne devraient pas avoir besoin d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée avec l'ofatumumab chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

Étant donné que le métabolisme hépatique des anticorps monoclonaux tels que l'ofatumumab est négligeable, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur sa pharmacocinétique. Les patients ayant une insuffisance hépatique ne devraient donc pas avoir besoin d'adaptation posologique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée incluant des critères d'évaluation de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité ou de mutagénicité n'a été réalisée avec l'ofatumumab. En tant qu'anticorps, l'ofatumumab ne devrait pas interagir directement avec l'ADN.

Les études sur le développement embryofœtal (*embryo-foetal development*, EFD) et sur le développement pré/postnatal renforcé (*enhanced pre/post-natal development*, ePPND) chez le singe ont montré que l'exposition à l'ofatumumab administré par voie intraveineuse durant la gestation n'a engendré ni toxicité maternelle, ni tératogénicité, ni aucun effet toxique sur le développement embryofœtal et pré/postnatal.

Dans ces études, l'ofatumumab a été détecté dans le sang des fœtus et des nourrissons, confirmant le transfert placentaire et la persistance postnatale de l'exposition fœtale à l'ofatumumab (demi-vie prolongée de l'anticorps monoclonal). L'exposition à l'ofatumumab durant la gestation a entraîné la déplétion attendue en lymphocytes B CD20+ chez les mères et leurs fœtus et nourrissons ainsi qu'une réduction du poids des rates (sans corrélation histologique) chez les fœtus et, à fortes doses, une diminution de la réponse immunitaire humorale à une hémocyanine KLH (*keyhole limpet haemocyanin*) chez les nourrissons. Toutes ces modifications sont réversibles pendant les 6 mois suivant la naissance. Chez les nourrissons, une mortalité postnatale précoce a été observée à une dose 160 fois supérieure à la dose thérapeutique (sur la base de l'ASC), probablement due à des infections potentielles secondaires à l'immunomodulation. La dose sans effet toxique observé (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) liée à l'activité pharmacologique de l'ofatumumab chez les nourrissons de l'étude ePPND se traduit par une marge de sécurité sur la base de l'ASC d'au moins 22 lorsque l'exposition maternelle à la NOAEL est comparée à l'exposition humaine à la dose thérapeutique de 20 mg par mois.

Dans une étude dédiée à la fertilité chez le singe, les paramètres de fertilité chez les mâles et les femelles n'ont pas été affectés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-arginine
Acétate de sodium trihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Édétate de disodium dihydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Kesimpta 20 mg solution injectable en seringue préremplie

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Si nécessaire, Kesimpta peut être conservé hors du réfrigérateur à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) durant une période unique de 7 jours maximum. S'il n'est pas utilisé pendant cette période, Kesimpta peut alors être remis au réfrigérateur pour une durée maximale de 7 jours.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Kesimpta 20 mg solution injectable en stylo prérempli

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Si nécessaire, Kesimpta peut être conservé hors du réfrigérateur à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) durant une période unique de 7 jours maximum. S'il n'est pas utilisé pendant cette période, Kesimpta peut alors être remis au réfrigérateur pour une durée maximale de 7 jours.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kesimpta 20 mg solution injectable en seringue préremplie

Kesimpta se présente dans une seringue en verre à usage unique, munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un bouchon-piston et d'un protège-aiguille rigide. La seringue est assemblée avec une tige de piston et un dispositif de protection de l'aiguille.

Kesimpta est disponible en conditionnements unitaires contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Kesimpta 20 mg solution injectable en stylo prérempli

Kesimpta se présente dans une seringue en verre à usage unique, munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un bouchon-piston et d'un protège-aiguille rigide. La seringue est assemblée dans un auto-injecteur.

Kesimpta est disponible en conditionnements unitaires contenant 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la manipulation de la seringue préremplie

Avant l'injection, la seringue préremplie doit être sortie du réfrigérateur pendant environ 15 à 30 minutes afin de l'amener à température ambiante. La seringue préremplie doit être conservée dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, et le protège-aiguille doit être retiré juste avant la réalisation de l'injection. Avant l'utilisation, la solution doit être inspectée visuellement au travers de la fenêtre d'affichage. La seringue préremplie ne doit pas être utilisée si le liquide présente des particules visibles ou un aspect trouble.

Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice.

Instructions pour la manipulation du stylo prérempli

Avant l'injection, le stylo prérempli doit être sorti du réfrigérateur pendant environ 15 à 30 minutes afin de l'amener à température ambiante. Le stylo prérempli doit être conservé dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, et le capuchon doit être retiré juste avant la réalisation de l'injection. Avant l'utilisation, la solution doit être inspectée visuellement au travers de la fenêtre d'affichage. Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé si le liquide présente des particules visibles ou un aspect trouble.

Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Ireland Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Ballsbridge
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1532/001-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

26 mars 2021