



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

ravulizumab
ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :

- qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie
- qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'eculizumab (SOLIRIS).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne repose actuellement sur l'eculizumab (SOLIRIS), les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants.

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes

sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription.

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure.

En cas d'échec à l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares. Chez les patients non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport transfusionnel seul.

Place du médicament

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un nouvel inhibiteur du complément qui a démontré une efficacité non-inférieure à celle de SOLIRIS (eculizumab) en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel, aussi bien chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qu'en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

Il n'y a à ce jour aucun bénéfice démontré d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) en termes d'efficacité ou de tolérance, notamment sur le risque de survenue d'événements thromboemboliques, cause majeure de décès dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne.

Ce nouveau médicament présente l'avantage d'un schéma d'administration plus espacé que celui de SOLIRIS (eculizumab), avec une perfusion toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure pour ravulizumab et durée de 25 à 45 minutes pour eculizumab).

Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab) en comparaison à SOLIRIS (eculizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hémoglobininurie paroxystique nocturne :

- naïfs d'inhibiteur du complément,
- ou en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab.

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérotype B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2020¹. De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)², la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

¹ Le calendrier des vaccinations 2020 est consultable sur le site du Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.

² Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 juillet 2014 « Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par eculizumab (SOLIRIS 300 mg solution à diluer pour perfusion) ». Consultable sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>.