



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS

16 JUIN 2021

ravulizumab
ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

› L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

› Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique par rapport à la stratégie thérapeutique qui comporte l'eculizumab (SOLIRIS).

› Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge initiale du SHUa diffère chez l'adulte et l'enfant :

- Chez l'adulte : devant la fréquence de PTT dans les cas de MAT et la fréquence des SHU secondaires, un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention, tant que le diagnostic demeure incertain. En cas d'histoire familiale de SHUa ou d'arguments étiologiques en faveur d'un SHUa, un traitement par eculizumab peut être utilisé d'emblée.

- Chez l'enfant : l'eculizumab est le traitement de première ligne vu la rareté des diagnostics différentiels hormis le SHU à STEC. Les échanges plasmatiques (EP) et la plasmathérapie, en général, ne sont pas envisagés en première intention en raison des difficultés techniques liés aux voies d'abord et aux risques infectieux. Ce type de traitement ne sera proposé qu'en cas d'indisponibilité de l'eculizumab ou dans le cas particulier du nouveau-né.

Chez les patients avec anticorps anti-FH, différents protocoles peuvent être proposés pouvant comporter les échanges plasmatiques, des médicaments n'ayant pas d'AMM dans le SHUa (cyclophosphamide, rituximab, mycophénolate mofétil), l'eculizumab et/ou la corticothérapie.

Actuellement, chez les patients en insuffisance rénale terminale, la transplantation foie-rein, n'est plus recommandée devant la morbi-mortalité liée à cette technique comparée à la possibilité de transplantation rénale associée à un traitement par eculizumab au long cours avec un très bon pronostic à long terme.

Chez les patients atteints de SHUa dialysés depuis moins de 3 mois, un traitement par eculizumab sera débuté. Il faut attendre 3 à 6 mois de traitement par eculizumab avant de conclure à l'absence de bénéfice. En cas de dialyse chronique, il n'y a pas lieu de traiter par eculizumab sauf s'il existe une atteinte extra-rénale attribuée à la MAT.

Les patients traités par eculizumab doivent avoir été vaccinés contre le méningocoque avant le début du traitement et prendre une antibioprophylaxie au long cours par phénoxyméthylpenicilline à dose complète en 2 prises par jour (ou macrolides en cas d'allergie) dès l'initiation du traitement à poursuivre durant toute la durée du traitement et durant 60 jours après l'arrêt (jusqu'à normalisation du CH50 chez l'enfant).

Les critères d'arrêt de traitement par eculizumab ne sont pas strictement définis dans des recommandations ou dans le RCP. Il est possible d'arrêter le traitement après avis auprès d'un centre expert en prenant en compte le type de mutation génétique retrouvée ou non, l'évolution et le risque de récurrence. L'arrêt implique une surveillance biologique rapprochée à la recherche de la réapparition de stigmates d'hémolyse ou d'atteinte d'organe.

Les infections sont des facteurs déclenchants connus de poussée de SHUa. En dehors de toute immunothérapie, il est important de vacciner de façon efficace les patients selon le calendrier vaccinal français. Même si les vaccins, par la stimulation immunitaire, peuvent déclencher une poussée de MAT, le risque en cas d'infection avérée est plus important.

Place du médicament :

ULTOMIRIS (ravulizumab), 2^{ème} inhibiteur de la fraction C5 du complément, est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab (SOLIRIS) d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci. La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. ULTOMIRIS (ravulizumab) ne dispose pas d'une AMM chez les enfants pesant moins de 10 kg contrairement à l'eculizumab (SOLIRIS), qui dispose d'une AMM à partir de 5 kg.

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la fraction C5 du complément, qui, du fait de ce mécanisme d'action, augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque, 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 sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2021¹. De plus, comme pour SOLIRIS (eculizumab)², autre inhibiteur de la fraction C5 du complément, la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

¹ Le calendrier des vaccinations 2021 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>.