



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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 séro groupe 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>.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	ULTOMIRIS est indiqué pour 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.
SMR	MODERE
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement, - l'intérêt potentiel, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, mais non démontré, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines) - la pertinence du critère de jugement principal (critère évaluant la réponse en termes de microangiopathie thrombotique), <p>mais compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparatives directes versus SOLIRIS (eculizumab), autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1^{ère} intention de référence depuis une dizaine d'années, - des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, <p>la Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), 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 d'au moins 3 mois.</p>
ISP	ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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).</p>
Population cible	580 patients.
Recommandations	<p>La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge et le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques, et les traitements antérieurs, - l'évolution clinique des patients : taux de réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et les données de survie, - la stratégie thérapeutique (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite), - l'évolution de la qualité de vie,

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence. La possibilité de réutiliser le registre mis en place pour l'eculizumab (registre SHUa) devra être investigué.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au **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.**

ULTOMIRIS (ravulizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 25 juin 2020 par procédure européenne centralisée. Comme l'eculizumab (SOLIRIS), le ravulizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la fraction C5 du complément.

Cette spécialité dispose déjà d'une AMM dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Dans son avis du 16/09/2020, la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu (SMR) par la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) était important, que cette spécialité n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique et qu'elle apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) considérant :

- la démonstration de la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel après 26 semaines de traitement, sans démonstration d'une supériorité, dans deux études en ouvert,
- la pertinence des critères de jugement évalués, mais l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- le profil de tolérance comparable à celui de l'eculizumab observé dans les études disponibles,
- l'amélioration attendue des conditions de soin du fait des modalités d'administration des perfusions permettant d'en diminuer la fréquence en comparaison à l'eculizumab (toutes les 8 semaines pour le ravulizumab versus toutes les deux semaines pour l'eculizumab).

Un seul médicament est actuellement remboursé dans le SHUa, l'eculizumab (SOLIRIS, Laboratoire Alexion). Dans son avis du 19 septembre 2012³, la Commission de la Transparence avait considéré que le SMR de SOLIRIS (eculizumab) était important, que cette spécialité était susceptible d'avoir un impact faible sur la santé publique et qu'elle apportait une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHU atypique.

De plus, la Commission de la Transparence avait souhaité disposer de données complémentaires sur la prise en charge des patients atteints de SHU atypique. Des données sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS (eculizumab) étaient notamment attendues ainsi que des données pour caractériser et quantifier son utilisation en dehors de l'indication de l'AMM. Le laboratoire a mis en place un registre dans le SHUa afin de répondre à la demande de la Commission.

Les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) et SOLIRIS (eculizumab) se distinguent notamment par leur schéma posologique : les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 2 semaines pour l'eculizumab versus toutes les 8 semaines pour le ravulizumab, à l'exception des enfants dont le poids est ≥ 10 et < 20 kg pour lesquels une perfusion toutes les 4 semaines est nécessaire.

³ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 19/09/2012 pour SOLIRIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/soliris_19092012_avis_ct12290.pdf

03 INDICATIONS

ULTOMIRIS est indiqué 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 (voir rubrique 5.1 du RCP)

ULTOMIRIS est indiqué pour 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

04 POSOLOGIE

« Le ravulizumab doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques ou rénaux.

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN et de SHUa :

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose de charge suivie de doses d'entretien, administrées par perfusion intraveineuse. Les doses à administrer sont basées sur le poids du patient, comme indiqué dans le tableau 1. Chez les patients adultes (≥ 18 ans), les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 8 semaines, en commençant 2 semaines après l'administration de la dose de charge.

Le schéma d'administration peut occasionnellement varier de ± 7 jours par rapport au jour de perfusion prévu (hormis pour la première dose d'entretien de ravulizumab, mais la dose suivante doit être administrée conformément au schéma initial).

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée 2 semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées toutes les 8 semaines, en commençant 2 semaines après l'administration de la dose de charge, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1: Schéma d'administration de ravulizumab chez l'adulte

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 40 à < 60	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
≥ 60 à < 100	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
≥ 100	3 000	3 600	Toutes les 8 semaines

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 40 kg.

Il n'existe aucune expérience concernant le recours concomitant à un EP/une transfusion de PFC (plasmaphérèse ou échange plasmatique ou transfusion de plasma frais congelé) avec le ravulizumab. Le recours à un EP/une transfusion de PFC pourrait diminuer les concentrations sériques de ravulizumab.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par le ravulizumab durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption du traitement par le ravulizumab ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans le SHUa, un traitement par le ravulizumab visant à faire disparaître les manifestations de microangiopathie thrombotique (MAT) doit se poursuivre pendant une durée minimale de 6 mois. Au-delà de cette période, la durée du traitement doit être envisagée individuellement pour chaque patient. Les patients présentant un risque plus élevé de récurrence de MAT selon l'avis du professionnel de santé consulté (ou si cela s'avère cliniquement justifié) peuvent nécessiter un traitement chronique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'HPN et de SHUa âgés de 65 ans et plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement à une population gériatrique, bien que l'expérience avec le ravulizumab chez les patients âgés soit limitée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; toutefois, les données pharmacocinétiques semblent indiquer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Les patients pédiatriques atteints de SHUa dont le poids est ≥ 40 kg sont traités conformément au schéma posologique recommandé chez l'adulte. Pour les patients pédiatriques dont le poids est compris entre ≥ 10 kg et < 40 kg, les posologies en fonction du poids et les intervalles posologiques sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Schéma d'administration de ravulizumab chez l'enfant

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 10 à < 20	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30	900	2 100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40	1 200	2 700	Toutes les 8 semaines

* La dose d'entretien est administrée 2 semaines après la dose de charge.

Les données à l'appui de la sécurité et de l'efficacité du ravulizumab chez les patients pesant moins de 10 kg sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour les patients pesant moins de 10 kg. »

05 BESOIN MEDICAL

Le SHU atypique est une pathologie systémique très rare, d'origine génétique, sévère, engageant le pronostic vital, et responsable d'une microangiopathie thrombotique (MAT) secondaire à une dérégulation de la voie alterne du complément. Son expression clinique est caractérisée par la triade :

- une anémie hémolytique avec présence de schizocytes,

- une thrombocytopénie,
- une atteinte rénale pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

Le SHU atypique est dû à la dérégulation de la voie alterne du complément secondaire à des mutations des gènes de protéines régulatrices de la voie alterne (facteur H [CFH]⁴, facteur I [CFI], MCP⁵) ou de protéines de la C3 convertase (C3 et facteur B) ou à des anticorps anti-CFH⁶. Cependant, chez environ 40 % des patients, aucune anomalie du complément n'est retrouvée.

Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques et incluent : fatigue, pâleur, dyspnée et oligurie. Le rein est l'organe le plus touché et l'insuffisance rénale aiguë requiert la mise en place rapide de la dialyse à la phase aiguë chez plus de 75 % des patients adultes. En l'absence de traitement spécifique avant l'arrivée de SOLIRIS, 29 % des enfants et 56 % des adultes progressaient vers une insuffisance rénale terminale ou un décès dans l'année qui suivait le premier épisode de SHUa.

Les manifestations de la maladie peuvent aussi être extra-rénales (neurologiques, gastrointestinales, cardiovasculaires). Environ 5 % des patients ont une défaillance multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital en raison d'une MAT diffuse, avec des manifestations au niveau du système nerveux central, des événements ischémiques cardiaques, une hémorragie, une insuffisance pulmonaire, une pancréatite, une cytolysé hépatique et des saignements intestinaux. Un épisode de SHUa apparaît généralement de manière aiguë et les rechutes sont fréquentes.

La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier des enfants et de jeunes adultes, l'âge médian au diagnostic étant de 27 ans en France. La prévalence du SHUa est estimée en Europe à environ 1/100 000.

Le diagnostic de SHUa se fait par élimination des causes connues : un SHU lié à la shiga-toxine produite par *Escherichia coli* (STEC), un purpura thrombocytopénique (PTT) ou un SHU lié à une cause secondaire (induit par les médicaments, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les cancers etc). Le PTT est écarté par un test de l'activité ADAMTS-13⁷ (protéase responsable du clivage du facteur von Willebrand).

Avant l'obtention de l'extension d'indication du ravulizumab (ULTOMIRIS), l'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur de la fraction C5 du complément, était le seul traitement médicamenteux ayant une AMM dans le SHUa.

La prise en charge initiale diffère chez l'adulte et l'enfant⁸ :

- Chez l'adulte : étant donné la fréquence importante de PTT dans les cas de MAT et des SHU secondaires, un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention, tant que le diagnostic demeure incertain. Dès lors que le diagnostic de SHUa est confirmé, le patient est mis sous eculizumab. 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 mofétile), l'eculizumab et/ou la corticothérapie.

⁴ CFH : anticorps anti-facteur H

⁵ MCP : protéine cofacteur de membrane

⁶ Fremeaux-Bacchi V et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:554-62.

⁷ ADAMTS-13 : « A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13 ».

⁸ Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques), Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Version Février 2021. 2021. p. 63.

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 antibioprofylaxie 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.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (eculizumab, échanges plasmatiques, perfusions de plasma frais congelé, dialyse et dans certaines situations cliniques, des immunosuppresseurs utilisés hors AMM tels que le cyclophosphamide, le rituximab et le mycophénolate mofétil, plus ou moins associés à la corticothérapie). Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments, efficaces et bien tolérés, qui permettent de diminuer les symptômes du SHUa, d'améliorer la qualité de vie et le pronostic vital des patients en réduisant, notamment, le risque d'insuffisance rénale aiguë et chronique, ainsi que les autres atteintes d'organes vitaux pouvant laisser des séquelles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM, à savoir 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.

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sont les thérapeutiques utilisées en première intention dans le traitement du SHUa de l'adulte et de l'enfant lorsque le diagnostic a été confirmé ou celles utilisées chez les patients prétraités par eculizumab.

06.1 Médicaments

L'eculizumab (SOLIRIS), autre inhibiteur de la fraction C5 du complément, est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement du SHUa :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
SOLIRIS (eculizumab) <i>Alexion France</i>	SOLIRIS (eculizumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique). AMM en date du 24/11/2011	19/09/2012	Important (ISP faible)	SOLIRIS 300 mg, médicament orphelin, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHU atypique.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Le cyclophosphamide, le rituximab et le mycophénolate mofétil, utilisés hors AMM dans le SHUa, sont cités dans le PNDS (2021). Toutefois, dans la mesure où ces médicaments sont utilisés uniquement dans des formes particulières de SHUa (avec anticorps anti-FH) et en association avec l'eculizumab, ces médicaments ne peuvent être retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres traitements du SHU atypique, notamment tant que le diagnostic est incertain, sont les échanges plasmatiques, les perfusions de plasma frais congelé et la dialyse. Ces thérapeutiques ne peuvent être retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ne sont pas utilisées au même stade de la stratégie.

► Conclusion

Chez les patients, pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément, SOLIRIS (eculizumab) est le comparateur cliniquement pertinent d'ULTOMIRIS (ravulizumab).

Chez les patients, pesant 10 kg ou plus, ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et ayant des signes de réponse à l'eculizumab, le comparateur cliniquement pertinent est représenté par la poursuite du traitement par SOLIRIS (eculizumab).

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise charge en Europe

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Danemark	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	Non, Absence de demande en date	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Ecosse	Oui	AMM

► AMM aux Etats-Unis

ULTOMIRIS dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : « *ULTOMIRIS is a complement inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients one month of age and older with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA)* ».

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ULTOMORIS (ravulizumab) dans le traitement du SHUa chez l'adulte et l'enfant repose sur deux études non comparatives :

- l'étude ALXN1210-aHUS-311⁹, chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- l'étude ALXN1210-aHUS-312, chez des patients pédiatriques et adolescents, naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1¹⁰) ou précédemment traités (cohorte 2¹¹) par eculizumab.

Une comparaison indirecte a également été réalisée par le laboratoire à partir des données individuelles des patients de ces 2 études réalisées avec ravulizumab et de 3 études pivots réalisées avec eculizumab.

⁹Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. ; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296.

¹⁰ Ariceta, G., Dixon, B. P., Kim, S. H., & Kapur, G.. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020 Dec 8;S0085-2538(20)31418-6

¹¹ Tanaka, K., Adams, B., Aris, et al.. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric Nephrology.* 2021;36:889-898

08.1 Efficacité

8.1.1 Adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément : étude non comparative ALXN1210-aHUS-311

Référence	Etude ALXN1210-aHUS-311 Chez l'adulte
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02949128
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément pour corriger la MAT [réponse complète de la MAT définie comme le pourcentage de patients ayant une normalisation des paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de LDH) et une amélioration de la fonction rénale (diminution ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion)].
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, non comparative.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 18/03/2017 - 16/11/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 02/07/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse actualisée : 10/10/2019 Étude réalisée dans 41 centres (ayant recruté des patients pour 170 centres ouverts) dans 14 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 8 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> Age ≥ 12 ans et poids ≥ 40 kg à la signature du consentement Signes définissant la MAT : thrombocytopénie, hémolyse et atteinte rénale fondée sur les résultats de laboratoire suivants : <ul style="list-style-type: none"> Numération plaquettaire $< 150\ 000/\mu\text{l}$ pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et LDH $\geq 1,5 \times$ Limite supérieure de la normale (LSN) pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et hémoglobine \leq Limite inférieure de la normale (LIN) pour l'âge et le sexe pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et Taux de créatinine sérique pendant la période de screening : <ul style="list-style-type: none"> \geq LSN chez les adultes (≥ 18 ans), \geq valeur du 97,5^{ème} percentile pour l'âge chez les adolescents (12 à 18 ans), les patients ayant besoin d'une dialyse pour une atteinte rénale aiguë étaient également éligibles. Parmi les patients ayant reçu une greffe de rein : <ol style="list-style-type: none"> Antécédents connus de SHUa avant la transplantation rénale, ou Sans antécédents connus de SHUa, avec une MAT, conformément aux signes définis ci-dessus, ayant persisté au moins 4 jours après avoir modifié le traitement immunosuppresseur (interruption ou réduction de la dose) par inhibiteur de la calcineurine ([ICN] ; par exemple, cyclosporine, tacrolimus) ou inhibiteur mTOR ([mTORi] ; par exemple, sirolimus, évérolimus). Parmi les patientes ayant présenté une MAT en postpartum, signes persistants de MAT pendant > 3 jours après le jour de l'accouchement. Afin de réduire le risque d'infection à méningocoque (<i>Neisseria meningitidis</i>), l'ensemble des patients devait avoir été vacciné contre les infections à méningocoque au cours des 3 ans précédant le début de l'étude ou lors de l'initiation de l'étude. Les patients ayant reçu le vaccin contre le méningocoque moins de 2 semaines avant de commencer le traitement par ravulizumab devaient avoir été traités par des antibiotiques prophylactiques pendant 2 semaines après la vaccination. Les patients qui n'avaient pas été vaccinés avant de commencer le traitement devaient recevoir une antibioprophylaxie avant et pendant au moins 2 semaines après la vaccination. Pour les patients âgés de moins de 18 ans, avoir été vaccinés contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) et <i>Streptococcus pneumoniae</i> selon les recommandations vaccinales nationale et locale.
Principaux critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> Déficit familial connu ou acquis (activité < 5 %) en ADAMTS-13. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) à STEC tel que démontré par un résultat positif de la PCR de la shigatoxine ou une culture de bactéries productrices de shigatoxine.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Test de Coombs direct positif. 4. Infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine). 5. Maladie méningococcique non résolue. 6. Diagnostic confirmé de septicémie, défini par des hémocultures positives dans les 7 jours avant le début du screening et qui n'était pas traité par des antibiotiques. 7. Présence ou suspicion d'infection bactérienne systémique active et non traitée qui, selon le jugement de l'investigateur, empêchait un diagnostic précis de SHUa ou interférait avec la prise en charge du SHUa. 8. Grossesse ou allaitement. 9. Transplantation du cœur, des poumons, de l'intestin grêle, du pancréas ou du foie. 10. Parmi les patients ayant subi une transplantation rénale, un dysfonctionnement aigu des reins dans les 4 semaines suivant la transplantation compatible avec un diagnostic de rejet aigu médié par les anticorps selon les critères de Banff 2019 11. Parmi les patients non transplantés, antécédents de maladie rénale autre que le SHUa, tels que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ des résultats de biopsie rénale suggérant une maladie sous-jacente autre que le SHUa, <u>ou</u> ▪ des résultats d'une échographie rénale correspondant à un autre diagnostic que le SHUa (par exemple, petits reins pour l'âge), <u>ou</u> ▪ des antécédents familiaux connus et/ou un diagnostic génétique d'une maladie génétique rénale non liée au complément (par exemple, glomérulosclérose segmentaire focale). 12. SHU reconnu comme étant lié à des médicaments. 13. Avoir été traité par échange plasmatique/perfusion de plasma, pendant 28 jours ou plus, avant le début du screening pour l'épisode en cours de MAT. 14. Antécédents de cancer dans les 5 ans avant le screening, à l'exception d'un cancer de la peau non-mélanome ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ayant été traité et sans preuve de récurrence. 15. Transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques au cours des 6 mois avant le début du screening. 16. SHU lié à des défauts génétiques connus du métabolisme de la cobalamine C. 17. Sclérose systémique connue (sclérodermie), lupus érythémateux systémique, ou syndrome de positivité des anticorps antiphospholipides. 18. Dialyse chronique (définie comme une dialyse régulière pour IRT sur une période de plus de 3 mois). 21. Participation à une autre étude interventionnelle ou utilisation de tout traitement expérimental dans les 30 jours précédant la première administration du médicament à l'étude ou dans les 5 demi-vies de ce produit expérimental. 22. Utilisation antérieure de l'eculizumab ou d'autres inhibiteurs du complément. 26. L'utilisation d'acide tranexamique dans les 7 jours précédant la sélection était interdite. 												
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comprend trois périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection (≤ 7 jours), - une période d'évaluation initiale de 26 semaines avec l'administration de la dose de ravulizumab à J1, à J15 puis toutes les 8 semaines - une période d'extension avec l'administration de ravulizumab toutes les 8 semaines jusqu'à 2 ans avec une évaluation à la semaine 52. 												
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines, les patients ont reçu, en fonction de leur poids corporel, une dose de charge initiale de ravulizumab I.V. (J1), suivie d'une dose d'entretien au jour 15 puis toutes les 8 semaines (soit aux jours 15, 71 et 127) (cf. tableau ci-dessous).</p> <table border="1" data-bbox="448 1845 1410 2007"> <thead> <tr> <th>Poids (kg)</th> <th>Dose de charge (mg) (J1)</th> <th>Traitement d'entretien (mg) (J15, 71 et 127)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 40 to < 60</td> <td>2400</td> <td>3000</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 to < 100</td> <td>2700</td> <td>3300</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3000</td> <td>3600</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le traitement par ravulizumab devait être arrêté définitivement dans les cas suivants :</p>	Poids (kg)	Dose de charge (mg) (J1)	Traitement d'entretien (mg) (J15, 71 et 127)	≥ 40 to < 60	2400	3000	≥ 60 to < 100	2700	3300	≥ 100	3000	3600
Poids (kg)	Dose de charge (mg) (J1)	Traitement d'entretien (mg) (J15, 71 et 127)											
≥ 40 to < 60	2400	3000											
≥ 60 to < 100	2700	3300											
≥ 100	3000	3600											

	<ul style="list-style-type: none"> - réaction grave à la perfusion (telle qu'un bronchospasme avec respiration sifflante ou nécessitant une assistance respiratoire ou une hypotension symptomatique, ou « serum sickness-like reactions » (symptômes similaires aux réactions d'hypersensibilité de type III à complexes immuns sans que les dits complexes immuns soient retrouvés) se manifestant 1 à 14 jours après l'administration du médicament, - infection grave non contrôlée, - grossesse ou grossesse planifiée, - si le moniteur médical du promoteur ou l'investigateur estimait que c'était dans le meilleur intérêt du patient. <p><u>Traitements concomitants interdits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eculizumab ou autre inhibiteur du complément - Toute thérapie ou dispositif médical en développement - Immunoglobulines intraveineuses (sauf pour un besoin médical non lié au SHUa par exemple hypogammaglobulinémie) - Rituximab - Echange plasmatique/perfusion de plasma (ces traitements étaient autorisés pendant la phase de screening) - Nouvelle dialyse dans les 48 heures suivant la 1^{ère} dose de ravulizumab sauf s'il y avait un besoin impératif tel que : <ul style="list-style-type: none"> (1) une hypervolémie ne répondant pas aux diurétiques, (2) un déséquilibre en électrolytes réfractaire, (3) une nouvelle encéphalopathie urémique, <p>et après approbation au cas par cas par le promoteur de l'essai.</p> <p><u>Médicaments et procédures concomitantes autorisés dans certaines circonstances et avec les restrictions suivantes :</u></p> <p>L'utilisation d'autres thérapies immunosuppressives telles que les corticoïdes, mTORi¹² (par exemple, sirolimus, évérolimus), inhibiteurs de calcineurines (par exemple, ciclosporine ou tacrolimus) pendant l'étude n'était pas autorisée, sauf si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ils faisaient partie d'un protocole anti-rejet post-transplantation établi, ou - le patient avait des anticorps anti-facteur du complément nécessitant une thérapie immunosuppressive, ou - les corticoïdes étaient utilisés pour une affection autre que le SHUa (par exemple, l'asthme), ou - les corticoïdes avaient été instaurés de manière empirique avant l'inclusion ; il était attendu que les patients traités par des corticoïdes avant ou pendant la phase de sélection arrêtent de les prendre après le diagnostic définitif de SHUa et le début du traitement par ravulizumab.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Réponse complète en termes de MAT à la semaine 26, définie comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la normalisation des paramètres hématologiques : <ul style="list-style-type: none"> - numération plaquettaire ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$) - LDH ($\leq$ limite supérieure de la normale de 250 U/l) ▪ une diminution $\geq 25\%$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion. <p>Tous les critères devaient être remplis lors de deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle (et le cas échéant toute autre évaluation intervenue au cours de ces 4 semaines).</p> <p>Lorsqu'un patient était dialysé à l'inclusion, le taux de créatinine utilisée comme référence (taux basal) était le premier taux mesuré au moins 6 jours après la dialyse. Si un patient était dialysé pendant toute la période d'évaluation initiale de 26 semaines, alors le taux de créatinine de base n'était pas calculé.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractériser la sécurité et la tolérance du ravulizumab dans cette population de patients (analyse réalisée dans la population de tolérance comprenant tous les patients ayant eu au moins une administration de ravulizumab). ▪ Evaluer l'efficacité du ravulizumab sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à l'obtention de la réponse complète en termes de MAT défini comme le temps entre la 1^{ère} administration du ravulizumab et le moment où

¹² Inhibiteurs de mTOR (« target of rapamycin »)

	<p>tous les critères pour une réponse complète en termes de MAT ont été remplis pour la 1^{ère} fois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse complète en termes de MAT au cours de l'étude défini comme le nombre et le pourcentage de patients répondeurs à chaque évaluation - Besoins en matière de dialyse - Valeurs observées et variation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par rapport à l'inclusion - Stade de l'IR, évalué par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à certaines dates cibles et classé comme améliorée, stable (aucun changement), aggravée par rapport à l'inclusion - Valeurs observées et variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) - Augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 20 g/l par rapport à l'inclusion, observés lors de deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle, et toute mesure prise entre ces deux évaluations - Variation des scores de qualité de vie par rapport à l'inclusion, sur les échelles EQ-5D-3L (tous les patients), FACIT Fatigue¹³ version 4 (patients ≥ 18 ans), et pédiatrique FACIT Fatigue (patients <18 ans) - Paramètres de la MAT chez les patients ayant arrêté le ravulizumab toujours suivis dans l'étude <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractériser la pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) du ravulizumab par les mesures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Évolution de la concentration sérique de ravulizumab au fil du temps - Évolution des concentrations sériques de C5 libre au fil du temps ▪ Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du ravulizumab <p>Remarque : en l'absence de comparaison à un placebo ou en traitement actif, les critères de jugement présentés comme principal ou secondaire sont tous de nature descriptive.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon, environ 55 patients au total, a été déterminée afin d'obtenir au moins 50 patients évaluables au jour 183 (soit un taux d'arrêt prématuré potentiel de 10 %).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Population d'analyse</u> Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : tous les patients ayant reçu au moins une administration de ravulizumab, ayant au moins une évaluation d'efficacité et ayant les critères suivants confirmés par un laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Critère d'inclusion : taux de créatinine sérique pendant la période de screening : <ul style="list-style-type: none"> - \geq LSN chez les adultes (≥ 18 ans), ou - \geq à la valeur correspondant au 97,5^e percentile chez les adolescents (12 à 18 ans) - les patients ayant besoin d'une dialyse pour une atteinte rénale aiguë étaient également éligibles ▪ Critères d'exclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Déficit familial connu ou acquis (activité < 5 %) en ADAMTS-13 - SHU lié à la shigatoxine démontré par un résultat positif à un test de shigatoxine ou une culture de bactéries productrices de shigatoxine. <p>Population per protocole : la population par protocole (PP) comprenait les patients de la population ITTm répondant à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avoir reçu 100 % du nombre prévu de perfusions pendant la période initiale de 26 semaines - Ne pas avoir pris de médicaments ni subi de procédures interdites (voir protocole, section 9.7) - Avoir satisfait aux critères d'inclusion 2 et 8, et n'ayant pas satisfait aux critères de non-inclusion, 3, 7 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 et 26.

¹³ L'échelle FACIT-Fatigue est basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la gestion des symptômes de fatigue en cas de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités de la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le score total varie de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

Population de la tolérance : la population de la tolérance comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration du ravulizumab.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

Aucune analyse statistique comparative formelle n'était prévue pour cette étude d'estimation. Il était prévu que les résultats des patients traités par ravulizumab soient évalués dans le contexte des résultats observés chez les patients traités par l'eculizumab dans le cadre d'études prospectives sur l'eculizumab.

Les résultats ont été présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

Pour l'analyse du critère principal, les données manquantes ont été imputées par la méthode « Last Observation Carried Forward » (LOCF).

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité pré-spécifiée a évalué une version modifiée de la réponse complète en termes de MAT. Pour les patients dialysés à l'inclusion (dialyse dans les 5 jours précédant la première administration de ravulizumab), le critère de diminution de 25 % ou plus de la créatinine sérique a été remplacé par un changement de statut de dialyse : de dialysé à l'inclusion à un statut de non dialysé maintenu pendant une période d'au moins 4 semaines. La définition de la réponse complète en termes de MAT est restée la même pour tous les autres patients.

Pour les critères de jugement principal et secondaires d'efficacité sélectionnés, des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant la population per protocole.

Pour les paramètres hématologiques de la MAT (plaquettes, LDH, hémoglobine) et le DFGe, en plus des statistiques descriptives, un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR) a été utilisé pour tester si les variations différaient de zéro à chaque mesure.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 (28 Sep 2016) : Les doses de charge et d'entretien ont été diminuées pour tous les groupes de poids.

Amendement 2 (23 Janvier 2017) :

- Clarifications sur les critères d'évaluation (deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle (et le cas échéant toute autre évaluation intervenue au cours de ces 4 semaines).
- Critères de non-inclusion 2 révisé : 1^{ère} administration du ravulizumab autorisée en attendant les résultats des tests de dépistage de la toxine de Shiga dans les selles.
- Suppression de l'exigence d'une pression artérielle systolique \leq 140 mm Hg pendant au moins 4 jours (critère de non-inclusion 11a).
- Clarification des critères de retrait afin de les préciser (réactions graves à la perfusion, infections et grossesse).

Résultats :

► Effectifs

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés dans le Tableau 1.

Au total, 58 patients ont été inclus dans l'étude et traités par ravulizumab. Parmi eux, 56 patients ont été inclus dans la population ITTm et 2 patients ont été exclus car ils avaient un SHU à STEC.

Sept patients n'ont pas terminé la phase de 26 semaines d'évaluation initiale en raison d'un arrêt prématuré du traitement : 3 événements indésirables, 2 décès, 1 décision de l'investigateur et 2 écarts au protocole.

A l'issue de la phase d'entretien de 26 semaines, 49 patients sont entrés dans la phase d'extension. A la date du gel des données, 2 patients ont arrêté prématurément la phase d'extension (1 sur décision de l'investigateur et 1 sur décision du patient).

Il a été observé un nombre important de déviations majeures au protocole : 43 patients ont été concernés par au moins une déviation (74,1 % des patients), 25 déviations ont concerné le respect des critères d'entrée et d'éligibilité de l'étude, 15 déviations le critère de déclaration des effets indésirables graves et 13 déviations l'observance thérapeutique.

Tableau 1 : Effectifs dans les différentes populations d'analyse - Etude ALXN1210-aHUS-311

	Ravulizumab N (%)
Nombre de patients inclus	58 (100,0)
Nombre de patients dans la population ITTm	56 (96,6)
Nombre de patients exclus de la population ITTm	2 (3,4)
Nombre de patients dans la population PP	44 (75,9)
Nombre de patients exclus de la population PP	14 (24,1)
Nombre de patients dans la population de tolérance	58 (100,0)
Nombre de patients exclus de la population de tolérance	0
Nombre de patients dans la population d'analyses pharmacocinétiques	55 (94,8)
Nombre de patients exclus de la population d'analyses pharmacocinétiques	3 (5,2)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 2)

L'âge moyen des 56 patients de la population ITTm était de 42,2 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (66,1 %). A l'inclusion, 30 patients (53,6 %) avaient des anomalies sur tous les critères de la MAT : diminution des plaquettes, de l'hémoglobine (augmentation de la LDH) et augmentation de la créatinine. Huit patients (14,3 %) avaient eu une transplantation rénale avant de participer à l'étude, 29 patients (51,8 %) étaient dialysés. La majorité des patients à l'inclusion (85,7 %) avaient un DFG inférieur à 30 ml/min, dont 39 patients (72,2 %) avec un DFG inférieur à 15 ml/min. Des signes ou symptômes extra-rénaux de SHUa ont été observés chez 92,9 % des patients et 94,6 % des patients ont été hospitalisés et/ou se sont présentés aux urgences.

Un criblage génétique systématique à l'inclusion n'était pas prévu : parmi les 56 adultes inclus, des analyses génétiques n'ont été réalisées que chez 38 patients (66 %) dont 7 (18 %) étaient positives pour une mutation pathogène et 3 (8 %) étaient positives pour un anticorps anti-complément.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Etude ALXN1210-aHUS-311

	Ravulizumab (N = 56)
Age au moment de la 1^{ère} perfusion, ans	
Moyenne (écart-type)	42,2 (14,98)
Médiane (min, max)	40,1 (19,5 ; 76,6)
Sexe ; n (%)	
Homme	19 (33,9)
Femme	37 (66,1)
Poids à l'inclusion (kg)	
n	55
Moyenne (ET)	72,9 (17,61)
Tous les critères de la MAT au jour 1 (résultats du laboratoire central)	30 (53,6)
Plaquettes à l'inclusion (10 ⁹ /l)	118,52 (86,440)
Sérum LDH à l'inclusion (U/l)	702,38 (557,959)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/l)	86,26 (14,866)
Toute transplantation rénale avant l'entrée dans l'étude, n (%)	8 (14,3)
Dialyse à l'inclusion, n (%)	29 (51,8)
DFGe à l'inclusion (ml/min/1,73 m ²)	15,86 (14,815)
IR à l'inclusion (DFGe en ml/min) :	
1 (≥ 90)	0
2 (60-89)	3
3A (45-59)	1
3B (30-45)	2
4 (15-29)	9
5 (< 15 ou dialyse)	39
Tout signe ou symptôme extra-rénal de SHUa, n (%)	52 (92,9)
Toutes visites aux urgences ou hospitalisations, n (%)	53 (94,6)

► Réponse complète en termes de MAT à la semaine 26 (résultats descriptifs)

Population ITTm :

Après 26 semaines de traitement, 30/56 patients (53,6 % ; IC_{95%} = [39,6 ; 67,5]) ont obtenu une réponse complète en termes de MAT.

Le nombre de patients ayant eu une réponse en termes de MAT par critère a été de :

- **normalisation hématologique** : 41/56 patients (73,2 %) ont eu une normalisation hématologique définie comme la normalisation à la fois des plaquettes et du taux de LDH avec :
 - normalisation de la numération plaquettaire : 47/56 patients (83,9 % ; IC_{95%} = [73,4 ; 94,4]),
 - normalisation des taux de LDH : 43/56 patients (76,8 % ; IC_{95%} = [64,8 ; 88,7]),
- **réduction de 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion** : 33/56 patients (58,9 % ; IC_{95%} = [45,2 ; 72,7]).

Parmi les 30 patients qui avaient des anomalies simultanément pour tous les critères de la MAT au jour 1, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 14 patients (46,7 %) à la semaine 26.

Sept patients sur 56 (12,5 %) n'ont répondu à aucun des trois éléments de la réponse complète de la MAT :

- 1 patient décédé,
- 2 patients ayant reçu des traitements concomitants interdits et sortis de l'étude,
- 1 patient ayant eu un événement indésirable grave (EIG),
- 1 patient déterminé comme étant inéligible après avoir reçu la première administration du ravulizumab puis décédé le quatrième jour (3 jours après la première administration de ravulizumab),
- 1 patient ayant arrêté prématurément le ravulizumab au jour 96 en raison d'un EIG (hémorragie intracrânienne ayant débuté au jour 92) ;
- 1 patient ayant terminé la période d'évaluation initiale.

Analyse de sensibilité :

Une analyse de sensibilité a été utilisée en utilisant une version modifiée du critère de réponse complète en termes de MAT : pour les patients dialysés à l'inclusion (n = 29), le critère de diminution de 25 % ou plus de la créatinine sérique a été remplacé par un changement de statut de dialysé à l'inclusion à non dialysé.

En utilisant la définition modifiée, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 32 patients (57,1%).

▮ **Autres critères de jugement descriptifs**

Le protocole prévoyait une analyse descriptive de critères secondaires d'efficacité, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Temps jusqu'à la réponse complète en termes de MAT après la première dose de ravulizumab : délai médian de 86 jours (IC_{95%} = [42,0 ; non évaluable], délai le plus court 7 jours).
- Réponse complète en termes de MAT au cours du temps : pour les 30 patients ayant obtenu une réponse complète, celle-ci a été obtenue entre J8 et J141.
- Variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) :
 - Numération plaquettaire moyenne (ET) : 118×10⁹/l à l'inclusion et 240×10⁹/l à J8. Elle est restée stable (supérieure à 227×10⁹/l) lors de toutes les visites ultérieures jusqu'à la semaine 26.
 - Taux moyen de LDH : 702,38 (557,959) U/l à J0 et 293,27 (156,999) U/l à J29. A partir de J43, il est resté inférieur à 250 U/l lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 26.
 - Taux moyen d'hémoglobine : 86 g/l à l'inclusion et 114 g/l à J57 puis le taux est resté au-dessus de cette valeur jusqu'à la fin de la période de 6 mois.
- Pourcentage de patients ayant une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 20 g/l à la semaine 26 par rapport au niveau de référence : 40/56 patients (71,4 %, IC_{95%} = [58,7 ; 84,2]) (avec confirmation du taux d'hémoglobine 4 semaines plus tard).
- Besoins en dialyse : À la date du gel des données du 15 octobre 2018,
 - 17/29 patients dialysés à l'inclusion (58,6 %) avaient pu arrêter la dialyse.
 - 20/27 patients non dialysés à l'inclusion n'ont pas nécessité de dialyse pendant l'étude.
 - 7 patients ont commencé la dialyse après le début du traitement, dont 3 nécessitaient toujours une dialyse après 52 semaines.

- Variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion :
 - Pour les patients dialysés, la valeur de 10 ml/min/1,73 m² a été imputée. Le DFGe moyen de 15,86 ml/min/1,73 m² à l'inclusion est passé à 30,63 ml/min/1,73 m² à J15 et 51,83 ml/min/1,73 m² à la semaine 26.
 - Chez les 8 patients transplantés, le DFGe moyen de 14,81 ml/min/1,73 m² à l'inclusion est passé à 23,29 ml/min/1,73 m² à J15 et 29,00 ml/min/1,73 m² à la semaine 26 (J183).
- Evolution de l'insuffisance rénale :
 Parmi les 47 patients dont les valeurs à l'inclusion et au jour 183 sont disponibles, 32 patients (68,1 %) ont eu une amélioration du stade d'IR dont :
 - 12 patients ayant un retour à la normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), parmi lesquels 6 avaient une IR de stade 5 à l'inclusion,
 - 7 patients au stade 2 (DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² et < 90 ml/min/1,73 m²), parmi lesquels 6 avaient une IR de stade 5 à l'inclusion.
 Deux patients ont eu une aggravation du stade d'IR du stade 4 au stade 5.

► Résultats de la période d'extension, à la semaine 52

À la date du gel des données du 2 juillet 2019, les patients ont été traités pendant au moins 1 an. Une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 34/56 patients (60,7 % ; IC_{95%} = [47,0 ; 74,4]) soit 4 patients en plus par rapport aux 30 patients ayant atteint une réponse complète pendant les 26 premières semaines de traitement. Parmi eux :

- 48 patients (85,7 % ; IC_{95%} = [75,7 ; 95,8]) ayant eu une normalisation de la numération plaquettaire, soit 1 patient en plus,
- 47 patients (83,9 % ; IC_{95%} = [73,4 ; 94,4]) ayant eu une normalisation des taux de LDH, soit 4 patients en plus,
- 35 patients (62,5 % ; IC_{95%} = [48,9 ; 76,1]) ayant eu une réduction de 25 % de la créatinine sérique, soit 2 patients en plus.

8.1.2 Enfants et adolescents, naïfs de traitement (cohorte 1) ou précédemment traités (cohorte 2) par eculizumab : étude non comparative ALXN1210-aHUS-312

Référence	Etude ALXN1210-aHUS-312 Chez l'enfant et l'adolescent Cohorte 1 : patients naïfs de traitement par eculizumab Cohorte 2 : patients précédemment traités par eculizumab
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03131219
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du ravulizumab chez des enfants et adolescents naïfs de traitement par inhibiteur (cohorte 1) ou précédemment traités pour corriger la MAT par eculizumab et avec une preuve clinique de la réponse à l'eculizumab (cohorte 2)
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, non comparative.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 01/09/2017 – 23/01/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 03/12/2019 Étude réalisée dans 20 centres dans 8 pays (dont 7 centres en France n'ayant inclus aucun patient).
Principaux critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age : de la naissance à < 18 ans et poids ≥ 5 kg au moment de la signature du consentement <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1, ne pas avoir été traités auparavant avec des inhibiteurs du complément - Cohorte 2 (prévue suite à un amendement), être âgés de 12 à < 18 ans (sites non japonais) ou de < 18 ans (sites japonais) et avoir été traités par l'eculizumab conformément à la posologie recommandée par l'AMM pour le SHUa pendant au moins 90 jours avant le screening 2. Cohorte 1, Signes définissant la MAT : thrombocytopenie, hémolyse et atteinte rénale sur la base des résultats de laboratoire suivants :

	<ul style="list-style-type: none"> - Numération plaquettaire < 150 000/μl pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et - Lactate déshydrogénase ≥ 1,5 × LSN pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et l'hémoglobine ≤ LLN pour l'âge et le sexe pendant la période de screening ou dans les 28 jours précédant cette période, et - Taux de créatinine sérique pendant la période de screening : ≥ 97,5^{ème} percentile pour l'âge au screening. Les patients ayant besoin d'une dialyse pour une atteinte rénale aiguë étaient également éligibles. <ol style="list-style-type: none"> 3. Cohorte 2, diagnostic documenté de SHUa <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de LDH > LSN et créatinine > LSN et baisse des plaquettes < LIN au moment de la MAT documenté par les laboratoires locaux, 4. Cohorte 2, preuve clinique de la réponse à l'eculizumab montrée par des paramètres de la MAT stables (résultats du laboratoire central), au screening, y compris : <ul style="list-style-type: none"> - LDH ≤ 1,5 LSN - Numération plaquettaire ≥ 150 000/μl - DFGe > 30ml/mn/1,73m² selon la formule de Schwartz 5. Parmi les patients ayant subi une greffe de rein : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents connus de SHUa avant la transplantation rénale, ou - Sans antécédents connus de SHUa, avec une preuve de MAT persistant au moins 4 jours après avoir modifié le traitement immunosuppresseur (interruption ou réduction de la dose) d'inhibiteur de la calcineurine ([ICN] ; par exemple, cyclosporine, tacrolimus) ou inhibiteur mTOR ([mTORi] ; par exemple, sirolimus, évérolimus). 6. Parmi les patientes ayant présenté une MAT en postpartum, des signes persistants de la MAT pendant > 3 jours après le jour de l'accouchement. 7. Afin de réduire le risque d'infection à méningocoque (<i>Neisseria meningitidis</i>), l'ensemble des patients devait avoir été vacciné contre les infections à méningocoque au cours des 3 ans précédant le début de l'étude ou lors de l'initiation de l'étude. Les patients ayant reçu le vaccin contre le méningocoque moins de 2 semaines avant de commencer le traitement par ravulizumab devaient avoir été traités par des antibiotiques prophylactiques pendant 2 semaines après la vaccination. Les patients qui n'avaient pas été vaccinés avant de commencer le traitement devaient recevoir une antibioprophylaxie avant et pendant au moins 2 semaines après la vaccination. Les patients qui ne pouvaient pas être vaccinés devaient recevoir une antibioprophylaxie pendant toute la durée du traitement et poursuivie jusqu'à 8 mois après la dernière dose. 8. Les patients âgés de moins de 18 ans devaient avoir été vaccinés contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) et <i>Streptococcus pneumoniae</i> selon les recommandations vaccinales nationale et locale.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déficit familial connu ou acquis (activité < 5 %) en ADAMTS-13 2. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) lié à la shigatoxine de tel que démontré par un résultat positif à un test de shigatoxine ou une culture de bactéries productrices de shigatoxine 3. Test de Coombs direct positif. 4. Infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine). 5. Maladie méningococcique non résolue. 6. Diagnostic confirmé de septicémie, défini par des hémocultures positives dans les 7 jours avant le début du screening et n'étant pas traité par des antibiotiques. 7. Présence ou suspicion d'infection bactérienne systémique active et non traitée qui, selon le jugement de l'investigateur, empêche un diagnostic précis de SHU ou interfère avec la prise en charge du SHUa. 8. Grossesse ou allaitement. 9. Transplantation du cœur, des poumons, de l'intestin grêle, du pancréas ou du foie. 10. Parmi les patients ayant subi une transplantation rénale, un dysfonctionnement aigu des reins dans les 4 semaines suivant transplantation compatible avec diagnostic de rejet aigu médié par les anticorps (AMR) selon les critères de Banff 2013. 11. Parmi les patients sans greffe de rein, antécédents de maladie rénale autre que le SHUa, tels que :

	<ul style="list-style-type: none"> - des résultats de biopsie rénale suggérant une maladie sous-jacente autre que le SHUA, ou - des résultats d'une échographie rénale correspondant à un autre diagnostic que le SHUA (par exemple, petits reins pour l'âge), ou - des antécédents familiaux connus et/ou diagnostic génétique d'une maladie génétique rénale non liée au complément (par exemple, glomérulosclérose segmentaire focale). <p>12. SHU reconnu comme étant lié à des médicaments.</p> <p>13. Pour la cohorte 1, avoir été traité par échange plasmatique/perfusion de plasma, pendant 28 jours ou plus, avant le début du screening pour l'épisode en cours de MAT.</p> <p>14. Antécédents de cancer dans les 5 ans avant le screening, à l'exception d'un cancer de la peau non-mélanome ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ayant été traité et sans preuve de récurrence.</p> <p>15. Transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques au cours des 6 derniers mois avant le début du screening.</p> <p>16. SHU lié à des défauts génétiques connus du métabolisme de la cobalamine C.</p> <p>17. Sclérose systémique connue (sclérodermie), lupus érythémateux systémique, ou syndrome de positivité des anticorps antiphospholipides.</p> <p>18. Dialyse chronique (définie comme une dialyse régulière pour IRT).</p> <p>21. Participation à une autre étude interventionnelle ou utilisation de tout traitement expérimental dans les 30 jours précédant la première administration du médicament à l'étude ou dans les 5 demi-vies de ce produit expérimental.</p> <p>22. Pour la cohorte 1, utilisation antérieure d'eculizumab ou d'autres inhibiteurs du complément.</p> <p>28. L'utilisation d'acide tranexamique dans les 7 jours précédant le screening était interdite.</p>																								
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comprend trois périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection (≤ 7 jours), - une période d'évaluation initiale de 26 semaines avec l'administration de la dose de ravulizumab à J1, à J15 puis toutes les 8 semaines, - une période d'extension avec l'administration de ravulizumab toutes les 8 semaines jusqu'à 2 ans avec une évaluation à 52 semaines. 																								
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines, les patients ont reçu au jour 1 une dose de charge de ravulizumab IV en fonction du poids (tableau ci-dessous), suivie de doses d'entretien, en fonction du poids toutes les 8 semaines (ou toutes les 4 semaines pour les patients pesant moins de 20 kg).</p> <table border="1" data-bbox="448 1317 1410 1576"> <thead> <tr> <th>Poids (kg)</th> <th>Dose de charge (J1)</th> <th>Traitement d'entretien (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 5 to < 10</td> <td>600</td> <td>300 (toutes les 4 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 10 to < 20</td> <td>600</td> <td>600 (toutes les 4 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 20 to < 30</td> <td>900</td> <td>2100 (toutes les 8 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 30 to < 40</td> <td>1200</td> <td>2700 (toutes les 8 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 to < 60</td> <td>2400</td> <td>3000 (toutes les 8 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 to < 100</td> <td>2700</td> <td>3300 (toutes les 8 semaines)</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3000</td> <td>3600 (toutes les 8 semaines)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le traitement par ravulizumab devait être arrêté définitivement dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaction grave à la perfusion (telle qu'un bronchospasme avec respiration sifflante ou nécessitant une assistance respiratoire ou une hypotension symptomatique, ou « serum sickness-like reactions » (symptômes similaires aux réactions d'hypersensibilité de type III à complexes immuns sans que les dits complexes immuns soient retrouvés) se manifestant 1 à 14 jours après l'administration du médicament. - grossesse ou grossesse planifiée. <p><u>Traitements concomitants interdits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eculizumab ou autre inhibiteur du complément ▪ Toute thérapie ou dispositif médical en développement ▪ Immunoglobulines intraveineuses (sauf pour un besoin médical non lié au SHUA par exemple hypogammaglobinémie) ▪ Rituximab 	Poids (kg)	Dose de charge (J1)	Traitement d'entretien (mg)	≥ 5 to < 10	600	300 (toutes les 4 semaines)	≥ 10 to < 20	600	600 (toutes les 4 semaines)	≥ 20 to < 30	900	2100 (toutes les 8 semaines)	≥ 30 to < 40	1200	2700 (toutes les 8 semaines)	≥ 40 to < 60	2400	3000 (toutes les 8 semaines)	≥ 60 to < 100	2700	3300 (toutes les 8 semaines)	≥ 100	3000	3600 (toutes les 8 semaines)
Poids (kg)	Dose de charge (J1)	Traitement d'entretien (mg)																							
≥ 5 to < 10	600	300 (toutes les 4 semaines)																							
≥ 10 to < 20	600	600 (toutes les 4 semaines)																							
≥ 20 to < 30	900	2100 (toutes les 8 semaines)																							
≥ 30 to < 40	1200	2700 (toutes les 8 semaines)																							
≥ 40 to < 60	2400	3000 (toutes les 8 semaines)																							
≥ 60 to < 100	2700	3300 (toutes les 8 semaines)																							
≥ 100	3000	3600 (toutes les 8 semaines)																							

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Echange plasmatique/perfusion de plasma ▪ Nouvelle dialyse dans les 48-heures suivant la 1^{ère} dose de ravulizumab sauf s'il y avait un besoin impératif tel que : <ol style="list-style-type: none"> (1) une hypervolémie ne répondant pas aux diurétiques, (2) un déséquilibre en électrolytes réfractaire, (3) une nouvelle encéphalopathie urémique, et après approbation au cas par cas par le promoteur. <p><u>Médicaments et procédures concomitantes autorisés dans certaines circonstances et avec les restrictions suivantes :</u></p> <p>L'utilisation d'autres thérapies immunosuppressives (telles que les corticoïdes, mTORi [par exemple, sirolimus, évérolimus], CNI [par exemple, ciclosporine ou tacrolimus]) pendant l'étude n'était pas autorisée, sauf si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ils faisaient partie d'un protocole anti-rejet post-transplantation établi, ou - le patient avait des anticorps anti-facteur du complément nécessitant une thérapie immunosuppressive, ou - les corticoïdes étaient utilisés pour une affection autre que le SHUa (par exemple, l'asthme), ou - les corticoïdes avaient été instaurés de manière empirique avant l'inclusion et la dose était en cours de réduction.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Seulement dans la cohorte 1 (patients naïfs de traitement par inhibiteur) : Réponse complète en termes de MAT à la semaine 26, définie comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la normalisation des paramètres hématologiques : <ul style="list-style-type: none"> - numération plaquettaire ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$) - LDH (\leq limite supérieure de la normale de 250 U/l) ▪ une diminution $\geq 25\ %$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion. <p>Tous les critères devaient être remplis lors de deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle (et le cas échéant toute autre évaluation intervenue au cours de ces 4 semaines).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Dans les cohortes 1 et 2 (évaluation à la semaine 26) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractériser la sécurité et la tolérance du ravulizumab ▪ Evaluer l'efficacité du ravulizumab sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à l'obtention de la réponse complète de la MAT défini comme le temps entre la 1^{ère} administration du ravulizumab et le moment où tous les critères pour une réponse complète de la MAT ont été remplis pour la 1^{ère} fois - Taux de réponse complète de la MAT au cours de l'essai défini comme le nombre et la proportion de patients répondeurs à chaque évaluation - Besoins en dialyse - Valeurs observées et variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion - Stade de l'IR, évalué par le DFGe à certaines dates cibles et classé comme améliorée, stable (aucun changement), aggravée par rapport à l'inclusion - Valeurs observées et variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) - Augmentation du taux d'hémoglobine $\geq 20\text{g/l}$ par rapport à l'inclusion, observés lors de deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle, et toute mesure prise entre ces deux évaluations - Variation des scores de qualité de vie par rapport à l'inclusion, sur les échelles EQ-5D-3L (tous les patients), FACIT Fatigue version 4 (patients ≥ 18 ans), et pédiatrique FACIT Fatigue (patients <18 ans) <p><u>Spécifiquement dans la cohorte 2 (évaluation à la semaine 26) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Besoins en dialyse ▪ Variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion ▪ Evolution du stade de l'IR, évalué par le DFGe et classé comme améliorée, stable (aucun changement), aggravée par rapport à l'inclusion ▪ Variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) ▪ Variation des scores de qualité de vie par rapport à l'inclusion, du questionnaire FACIT Fatigue pédiatrique (patients <18 ans de l'âge).

	<p>Pour la phase d'extension (évaluation à la semaines 52) : paramètres de la MAT chez les patients qui interrompent leur traitement pendant la phase d'extension, mais qui sont restés dans l'étude.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractériser la pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) du ravulizumab par les mesures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Évolution de la concentration sérique de ravulizumab au fil du temps - Évolution des concentrations sériques de C5 libre au fil du temps. <p>Remarque : en l'absence de comparaison à un placebo ou un traitement actif, les critères de jugement présentés comme principal ou secondaires sont tous de nature descriptive.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon, environ 16 patients au total, a été initialement déterminée pour obtenir un nombre suffisant de patients dans chacun des 4 groupes d'âge prévus (de la naissance à < 2 ans, de 2 à < 6 ans, de 6 à < 12 ans, de 12 à < 18 ans) permettant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.</p> <p>La taille totale de l'échantillon prévue a été augmentée pour inclure environ 23 à 28 patients dans l'amendement 5 afin de tenir compte de l'ajout de la cohorte 2 (patients adolescents déjà traités par un inhibiteur du complément).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Population ITT modifiée (ITTm) :</p> <p><u>Cohorte 1</u> : tous les patients ayant reçu au moins une administration de ravulizumab, ayant au moins une évaluation d'efficacité et ayant les critères suivants confirmés par un laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Critère d'inclusion : taux de créatinine sérique pendant la période de screening : <ul style="list-style-type: none"> - \geq à la valeur correspondant au 97,5^{ème} percentile chez les adolescents (12 à 18 ans) - les patients ayant besoin d'une dialyse pour une atteinte rénale aiguë étaient également éligibles ▪ Critères d'exclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Déficit familial connu ou acquis (activité < 5 %) en ADAMTS-13 - SHU lié à la shigatoxine démontré par un résultat positif à un test de shigatoxine ou une culture de bactéries productrices de shigatoxine <p><u>Cohorte 2</u> : tous les patients ayant reçu au moins une administration de ravulizumab et ayant au moins une évaluation d'efficacité.</p> <p>Population per protocole :</p> <p><u>Cohorte 1</u> : les patients de la population ITTm répondant à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avoir reçu 100% du nombre prévu de perfusions pendant la période initiale de 26 semaines ▪ Ne pas avoir pris de médicaments ni subi de procédures interdites ▪ Avoir satisfait aux critères d'inclusion 2 et 8, et n'ayant pas satisfait aux critères de non-inclusion, 3, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 et 28 <p><u>Cohorte 2</u> : la population par protocole (PP) comprenait les patients de la population FAS répondant à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avoir reçu 100 % du nombre prévu de perfusions pendant la période initiale de 26 semaines, ▪ Ne pas avoir pris de médicaments ni subi de procédures interdites ▪ Avoir satisfait aux critères d'inclusion 3, 4 et 10, et n'ayant pas satisfait aux critères de non-inclusion 3, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 23,24 et 28 <p>Population de la tolérance : pour les cohortes 1 et 2, tous les patients ayant reçu au moins une administration du ravulizumab.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Aucune analyse statistique comparative formelle n'était prévue pour cette étude d'estimation. Il était prévu que les résultats des patients traités par ravulizumab soient évalués dans le contexte des résultats observés chez les patients traités par l'eculizumab dans le cadre d'études prospectives sur l'eculizumab.</p> <p>Les résultats ont été présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %.</p> <p>Pour l'analyse du critère principal, les données manquantes ont été imputées par la méthode « Last observation carried forward » (LOCF).</p>

Pour les critères principal et secondaires d'efficacité sélectionnés, des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant la population per protocole.

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité pré-spécifiée a évalué une version modifiée de la réponse complète en termes de MAT. Pour les patients dialysés à l'inclusion (dialyse dans les 5 jours précédant la première administration de ravulizumab), le critère de diminution de 25 % ou plus de la créatinine sérique a été remplacé par un changement de statut de dialyse : de dialysé à l'inclusion à un statut de non dialysé maintenu sur une période d'au moins 4 semaines. La définition de la réponse complète de la MAT est restée la même pour tous les autres patients. Cette analyse n'a été effectuée que pour la Cohorte 1.

Principaux amendements au protocole

Amendement 5 (23 Août 2018) :

- La dose de charge pour les patients de 5 à < 10 kg a été augmentée de 300 mg à 600 mg.
- Les critères d'inclusion ont été révisés pour permettre l'inclusion dans la Cohorte 2 de patients adolescents précédemment traités à l'eculizumab pendant au moins 90 jours.
- Le critère d'inclusion a été révisé pour permettre les résultats de LDH et d'hémoglobine obtenus pendant la période de sélection ou dans les 28 jours précédant le début de la période de sélection.
- De nouveaux objectifs et paramètres ont été ajoutés pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ravulizumab dans la Cohorte 2.
- Deux analyses intermédiaires ont été ajoutées :
 - lorsque 12 à 14 patients n'ayant jamais reçu de traitement par inhibiteur du complément (c'est-à-dire, la Cohorte 1) avaient terminé la période d'évaluation initiale de 26 semaines ou avaient arrêté l'étude et
 - lorsque tous les patients avaient terminé la période d'évaluation initiale de 26 semaines ou avaient arrêté l'étude,
- Une disposition a été ajoutée pour permettre l'administration d'une dose supplémentaire de ravulizumab à un patient si l'investigateur et le promoteur convenaient mutuellement qu'un patient pouvait en bénéficier.

➤ Résultats de la cohorte 1 :

▮ **Effectifs**

Au total, 21 patients ont été inclus dans l'étude et traités par ravulizumab, parmi lesquels 18 ont été inclus dans la population ITTm et 3 ont été exclus car non éligibles sur la base des résultats biologiques.

Un patient n'a pas terminé la phase de 26 semaines d'évaluation initiale en raison d'un arrêt prématuré du traitement dû à un événement indésirable.

A l'issue de cette phase, 17 patients sont entrés dans la phase d'extension, parmi lesquels un patient a arrêté prématurément l'étude (décision du patient).

Il y a eu une proportion importante de déviations majeures au protocole : 14 patients ont été concernés (66,7% des patients) : 9 déviations concernaient le respect des critères d'entrée et d'éligibilité de l'étude, 7 déviations concernaient le critère de déclaration des effets indésirables graves et 3 déviations concernaient la procédure de consentement du patient.

▮ **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 3)**

L'âge moyen des 18 patients dans la population ITTm était de 6,4 ans et la moitié (n = 9) des patients avaient un âge entre 2 à < 6 ans. Plus de la moitié des patients étaient de sexe féminin (10/18). Un patient avait eu une transplantation rénale avant de participer à l'étude, un tiers des patients étaient dialysés. La majorité des patients (14/18) avaient un DFG à l'inclusion inférieur à 30 ml/min, dont 6 patients avec un DFG inférieur à 15 ml/min. Des signes ou symptômes extra-rénaux de SHUa ont été observés chez 13/18 des patients et tous les patients ont été hospitalisés et/ou se sont présentés aux urgences.

Un criblage génétique systématique à l'inclusion n'était pas prévu : parmi les 18 enfants inclus, des analyses génétiques n'ont été réalisées que chez 10 patients (55,6 %) dont 2 (10 %) étaient positives pour une mutation pathogène connue.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-aHUS-312 cohorte 1

	Ravulizumab (N = 18)
Age au moment de la 1^{ère} perfusion, ans	
Moyenne (écart-type)	6,4 (4,51)
Médiane (min, max)	5,2 (0,9 ; 17,3)
Sexe ; n (%)	
Homme	8
Femme	10
Poids au moment de la 1^{ère} perfusion (kg)	
Moyenne (ET)	22,2 (14,64)
Médiane	16,7 (8,4 ; 69,3)
Caractéristiques de la maladie	
Plaquettes à l'inclusion (10 ⁹ /l), (ET)	60,39 (32,613)
Sérum LDH à l'inclusion (U/l), (ET)	2223,47 (1321,118)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/l), (ET)	74,42 (17,387)
Toute transplantation rénale avant l'entrée dans l'étude, n	1
Dialyse à l'inclusion, n	6
DFGe à l'inclusion (ml/min/1,73 m ²), (ET)	26,4 (21,17)
IR à l'inclusion (DFGe en ml/min) :	
1 (≥ 90)	0
2 (60-89)	2
3A (45-59)	1
3B (30-45)	1
4 (15-29)	8
5 (< 15, ou dialyse)	6
Tout signe ou symptôme extra-rénal de SHUa, n	13
Toutes visites aux urgences ou hospitalisations, n	18

► Réponse complète en termes de MAT à la semaine 26 (résultats descriptifs)

Population ITTm :

Après 26 semaines de traitement, 14/18 patients (77,8 % ; IC_{95%} = [52,4 ; 93,6]) ont obtenu une réponse complète en termes de MAT.

Décomposition de la réponse en termes de MAT par critère :

- **normalisation hématologique** : 16/18 patients (88,9% ; IC_{95%} = [65,3 ; 98,6]) avec :
 - normalisation de la numération plaquettaire 17/18 patients (94,4 % ; IC_{95%} = [72,7 ; 99,9]),
 - normalisation des taux de LDH : 16/18 patients (88,9 % ; IC_{95%} = [65,3 ; 98,6]),
- **réduction de 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion** : 15/18 patients (83,3 % ; IC_{95%} = [58,6 ; 96,4]).

Un patient n'a répondu à aucun des 3 critères.

Analyse de sensibilité :

Une analyse de sensibilité a été utilisée en utilisant une version modifiée de la réponse complète en termes de MAT : pour les patients dialysés à l'inclusion (n = 6), le critère de diminution de 25 % ou plus de la créatinine sérique a été remplacé par un changement de statut de dialysé à l'inclusion à non dialysé.

En utilisant la définition modifiée, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 14 patients (77,8 %).

► Critères de jugement secondaires descriptifs

- Temps jusqu'à la réponse complète de la MAT : la réponse complète en termes de MAT a été obtenue après un délai médian de 30 jours
- Taux de réponse complète de la MAT au cours du temps. Pour les 14 patients ayant obtenu une réponse complète en termes de MAT, celle-ci a été obtenue entre J15 et J99.
- Variation de la fonction rénale : Sur les 15 patients qui ont obtenu une amélioration de la fonction rénale pendant la période d'évaluation initiale, 9 patients l'ont obtenu après la première administration du ravulizumab et près de 80 % des patients à J29.

- Variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) :
 - normalisation de la numération plaquettaire à la semaine 26 : 17 patients dont 15 à J15 et J29, après la première administration du ravulizumab,
 - normalisation des LDH à la semaine 26 : 16 patients dont 4 patients à J15, après la première administration du ravulizumab et 11 patients à J29.
 - augmentation de l'hémoglobine ≥ 20 g/l par rapport à l'inclusion, avec confirmation 4 semaines après à la semaine 26 : 16/18 patients (88,9 % ; IC_{95%} = [65,3 ; 98,6]).
- Besoins en dialyse : sur les 6 patients dialysés à l'inclusion, à la date du gel des données, 4 ont pu arrêter la dialyse pendant les 36 premiers jours de traitement. Les autres patients ont arrêté la dialyse à J183.
- Variation du débit de filtration glomérulaire et variation par rapport à l'inclusion : Pour les patients dialysés, la valeur de 10 ml/min/1,73 m² a été imputée. Le DFGe moyen de 26,4 ml/min/1,73 m² à l'inclusion est passé à 45,6 ml/min/1,73 m² à J8 8 et 108,5 ml/min/1,73 m² à la semaine 26.
- Evolution de l'insuffisance rénale :
 Parmi les 17 patients dont les valeurs à l'inclusion et au jour 183 sont disponibles, 15 ont eu une amélioration du stade d'IR dont :
 - 11 patients ayant eu un retour à la normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), parmi lesquels 6 avaient une IR de stade 5 à l'inclusion et 5 une IR de stade 4 à l'inclusion
 - 3 patients au stade 2 (DFGe ≥ 60 et < 90 ml/min/1,73 m²), parmi lesquels 2 avaient une IR de stade 5 à l'inclusion et 1 une IR de stade 4 à l'inclusion,
 Deux patients n'ont pas eu d'amélioration du stade d'IR par rapport à l'inclusion, ils étaient stables au stade 4 et stade 5.

► Résultats de la période d'extension, à la semaine 52

À la date du gel des données (2 juillet 2019), les patients avaient été traités pendant au moins 1 an, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 17/18 patients (94,4 % ; IC_{95%} = [72,7 ; 99,9]) soit 3 patients en plus par rapport aux 14 ayant obtenu une réponse complète pendant la période d'évaluation initiale. Parmi eux :

- 17 ont eu une normalisation de la numération plaquettaire
- 17 ont eu une normalisation des taux de LDH, soit 1 patient en plus,
- 17 ont eu une réduction de 25 % de la créatinine sérique, soit 2 patients en plus.

➤ Résultats de la cohorte 2 (ajoutée consécutivement à un amendement) :

Cette cohorte correspond aux patients avec un diagnostic documenté de SHUa traités par l'eculizumab conformément à la posologie recommandée par l'AMM pour le SHUa pendant au moins 90 jours avant la sélection, avec une preuve clinique de la réponse à l'eculizumab montrée par des paramètres de la MAT stables et qui vont changer de traitement pour recevoir le ravulizumab

► Effectifs

Au total, 10 patients ont été inclus dans la cohorte 2 et traités par ravulizumab. Tous les patients ont été inclus dans la population FAS qui a été utilisée pour l'analyse principale. La disposition des patients est présentée ci-après.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 4)

L'âge moyen était de 11,0 ans, la plupart des patients (7/10) avaient un âge entre 12 et 18 ans, 1 patient avait un âge entre 2 à < 6 ans et 1 patient avait un âge < 2 ans. Un seul patient était de sexe féminin. Un patient (10,0 %) avait eu une transplantation rénale avant de participer à l'étude, aucun patient n'était dialysé. Aucun patient à l'inclusion n'avait un DFG inférieur à 30 ml/min.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-aHUS-312 cohorte 2

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Ravulizumab (N = 10)
Age au moment de la 1^{ère} perfusion, ans	
Moyenne (écart-type)	11,0 (4,97)
Médiane (min, max)	12,5 (1,2 ; 15,5)
Sexe ; n (%)	
Masculin	9
Féminin	1
Poids au moment de la 1^{ère} perfusion (kg)	
Moyenne (ET)	41,6 (19,01)
Médiane (min, max)	47,8 (8,82 ; 69)
Caractéristiques de la maladie	
Toute transplantation rénale avant l'entrée dans l'étude, n	1
Dialyse à l'inclusion, n (%)	0
Plaquettes à l'inclusion (10 ⁹ /l), (ET)	287,90 (74,596)
Sérum LDH à l'inclusion (U/l), (ET)	219,40 (56,850)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/l), (ET)	131,50 (11,311)
DFGe à l'inclusion (ml/min/1,73 m ²), (ET)	104,90 (29,545)
IR à l'inclusion (DFGe en ml/min)	
1 (≥ 90)	8
2 (60-89)	1
3A (45-59)	1
3B (30-45)	0
4 (15-29)	0
5 (< 15, ou dialyse)	0

► Critères de jugement descriptifs

Pour rappel, le protocole prévoyait une analyse descriptive de critères secondaires d'efficacité, les résultats sur ces critères sont par conséquent exploratoires :

- Variation par rapport à l'inclusion des paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine) :
 - **Numération plaquettaire moyenne (ET) :**
 - Inclusion : 287,90 (74,596) × 10⁹/l
 - Semaine 26 : 294,60 × (101,490) × 10⁹/l
 - Semaine 52 : 238,33 (112,571) × 10⁹/l
 - **Taux moyen de LDH :**
 - Inclusion : 219,40 (56,85) U/l
 - Semaine 26 : 216,00 (49,560) U/l
 - Semaine 52 : 206,00 (26,153) U/l
 - **Taux moyen d'hémoglobine :**
 - Inclusion : 131,50 (11,311) g/l
 - Semaine 26 : 127,40 (10,532) g/l
 - Semaine 52 : 130,67 (11,930) g/l

A l'issue de la phase d'extension, aucun des 10 patients n'était dialysé.

À la fin de la période d'évaluation initiale sur les dix patients analysés, sept patients n'ont eu aucun changement de stade de l'IR, deux patients ont vu leur état s'aggraver de stade 1 au stade 2 et un patient a vu son état s'aggraver du stade 1 au stade 3a de manière transitoire.

8.1.3 Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte a été réalisée à partir des études pivots ayant évalué l'eculizumab et le ravulizumab, en utilisant les données individuelles des patients et en appliquant un ajustement sur un score de propension selon les paramètres suivants : patients dialysés ou non, DFGe, numération plaquettaire, taux de LDH.

Les études incluses dans l'analyse ont été les suivantes :

Ecuzumab :

- aHUS-C08-002 : population d'adultes et d'adolescents (âge \geq 12 ans, poids \geq 40 kg) (étude précédemment évaluée par la Commission, avis SOLIRIS du 19/09/2012)
- aHUS-C10-003 : population pédiatrique
- aHUS-C10-004 : population adulte

Ravulizumab :

- ALXN1210-aHUS-311 : population adulte,
- ALXN1210-aHUS-312 : population pédiatrique.

A noter que l'étude aHUS-C08-003 (chez l'adulte et l'adolescent) évaluée par la Commission de la Transparence lors de l'examen de la demande d'inscription de SOLIRIS (eculizumab) dans le SHUa a été exclue de l'analyse car la population de cette étude était très différente de celle des autres études (patients adultes et adolescents avec une maladie ancienne évoluant depuis plusieurs années, sans traitement par inhibiteur du complément).

Le critère d'évaluation était la réponse complète en termes de MAT.

Le score de propension a été calculé pour chaque patient en utilisant la méthode des « poids stabilisés » selon les paramètres suivants : patients dialysés ou non, DFGe, numération plaquettaire, taux de LDH. Des analyses de sensibilité ont été effectuées à l'aide des méthodes : « inverse probability of treatment weighting » (IPTW) et « propensity score matching » (PSM).

Les résultats ont suggéré qu'il n'y avait pas de différence de réponse complète de la MAT entre l'eculizumab et le ravulizumab.

Néanmoins, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats considérés comme exploratoires compte tenu :

- de l'absence de garantie que tous les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte en l'absence de revue de la littérature
- du délai de mise en place du traitement qui n'a pas été recueilli dans toutes les études et qui n'a donc pas été pris en compte
- de la définition du statut « dialysé » ou « non dialysé » qui n'était pas identiques entre les études
- de la faiblesse de la taille de l'échantillon disponible.

Au total, les résultats sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve notamment quant à l'apport d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à SOLIRIS (eculizumab). Enfin, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés n'a été proposée.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les deux études ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (« Functional Assessment of Chronic Illness Therapy »)¹³.

Les résultats sur ce score de qualité de vie ne seront pas présentés étant donné le caractère exploratoire et subjectif du critère d'évaluation de la qualité de vie, dans cette étude non comparative.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Étude ALXN1210-aHUS-311

Au cours de la période d'évaluation principale de 26 semaines, tous les patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) pour un total de 818 EI.

Parmi les 58 patients, les EI ont été de grade 1 pour 93,1 % des patients, de grade 2 pour 79,3 %, de grade 3 pour 53,4 % et de grade 4 pour 24,1 %.

EI les plus fréquents :

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20 % des patients) ont été les suivants :

- céphalées : 36,2 % des patients
- diarrhées : 31 % des patients
- vomissements : 25,9 % des patients
- nausées : 22,4 % des patients
- hypertension : 22,4 % des patients.

EI liés au traitement :

Les EI ont été considérés comme liés au traitement pour 20/58 patients (34,5 %). Les céphalées ont été l'EI considéré comme lié au traitement le plus fréquent (n = 3 ; 5,2 %).

EI graves :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 51,7 % (n = 30) et 2 patients (3,4 %) ont rapporté des EIG considérés comme possiblement liés au traitement : un purpura thrombocytopénique ayant conduit à l'arrêt du traitement et une pyélonéphrite à *Escherichia* sans modification du traitement par ravulizumab.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- pneumonie : 5,2 % des patients
- hypertension : 5,2 % des patients

Trois patients (5,2 %) ont arrêté prématurément le traitement et l'étude en raison d'un EIG.

Aucune infection à méningocoque n'a été observée.

EI liés à la perfusion :

Quatre patients ont eu des EI non graves pendant la perfusion du ravulizumab : aggravation de l'hypertension, gêne dans un membre, crampes musculaires, paresthésie et dysgueusie (2 épisodes chez 1 patient), dont chacun a été résolu au cours de l'étude. Dans tous les cas, la perfusion a été réalisée sans interruption.

Décès

Il convient de souligner que quatre patients sont décédés au cours de l'étude, pendant la période d'évaluation initiale : une patiente décédée des suites d'un EI survenu avant le début du traitement (il a été déterminé que cette patiente avait un SHU à STEC) et trois patients consécutivement à des EI survenus en cours de traitement, considérés comme non liés au ravulizumab par l'investigateur.

8.3.1.2 Étude ALXN1210-aHUS-312 cohorte 1

Cohorte 1 (n = 21) :

Au cours de la période d'évaluation principale et de la phase d'extension, tous les patients ont eu au moins un EI, pour un total de 369 EI.

Parmi les 21 patients, les EI ont été de grade 1 pour 19 patients, de grade 2 pour 15 patients, de grade 3 pour 10 patients et de grade 4 pour 1 patient.

EI les plus fréquents :

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20 % des patients) ont été les suivants :

- fièvre : 10 patients

- douleurs abdominales : 6 patients
- toux : 5 patients
- vomissements : 7 patients
- hypertension : 6 patients
- céphalées : 7 patients
- diarrhées : 7 patients
- rhinopharyngite : 7 patients

EI liés au traitement :

Les EI ont été considérés comme liés au traitement pour 10 patients parmi les 21 patients. L'hypertension a été l'EI considéré comme lié au traitement le plus fréquent (n = 2/21).

EI graves :

Deux tiers des patients ont eu au moins un EI grave (14/21) parmi lesquels, 3 patients ont rapporté des EIG considérés comme possiblement liés au traitement : anémie ayant conduit à l'arrêt du traitement, pyélonéphrite et bactériémie à Escherichia et fièvre.

Un patient a arrêté prématurément le traitement et l'étude en raison d'un EIG (crise hypertensive et anémie).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été :

- infections : 9 patients (dont 2 gastro-entérites)
- affections gastro-intestinales : 5 patients (dont 2 douleurs abdominales)
- affections du système nerveux : 2 patients (céphalées chez 1 patient et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible chez 1 patient)
- affections vasculaires : 2 patients (1 hypertension et 1 crise hypertensive)

Aucune infection à méningocoque n'a été observée.

EI liés à la perfusion :

Quatre patients ont eu des EI non graves pendant la perfusion du ravulizumab (hypertension chez 3 patients, hypersensibilité au médicament chez 1 patient et étourdissements chez 1 patient).

Décès

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Cohorte 2 (n = 10) :

Au cours de la période d'évaluation principale et de la phase d'extension, tous les patients ont eu au moins un EI, pour un total de 66 EI.

Les EI ont été de grade 1 pour 7 patients, de grade 2 pour 7 patients, de grade 3 pour 1 patient. Il n'y a eu aucun EI de grade 4.

EI les plus fréquents :

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20 % des patients) ont été les suivants :

- infection des voies respiratoires supérieures : 4 patients
- douleur oropharyngée : 3 patients
- nasopharyngite : 2 patients
- otite moyenne : 2 patients
- pharyngite : 2 patients
- infection virale des voies respiratoires supérieures : 2 patients

EI liés au traitement :

Les EI ont été considérés comme liés au traitement pour 2 patients.

EI graves :

Un patient a rapporté plusieurs EI graves : 3 infections des voies respiratoires supérieures, une bronchite et une pneumonie. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Aucune infection à méningocoque n'a été observée.

EI liés à la perfusion :

Deux patients ont eu des EI non graves pendant la perfusion du ravulizumab (érythème chez un patient ; douleur dorsale et douleur aux extrémités chez un patient).

Décès

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

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

ULTOMIRIS (ravulizumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 2.0 en date du 15/07/2020) dans lequel les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes listés sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Infection à méningocoque - Hémolyse sévère chez les patients atteints d'HPN après l'arrêt du ravulizumab - Complications sévères de MAT chez les patients atteints de SHUa après l'arrêt du ravulizumab
Risques importants potentiels	- Immunogénicité - Infections graves - Tumeurs et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN
Informations manquantes	- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes

8.3.3 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (très fréquents) sont : diarrhée, nausées, vomissements, rhinopharyngites et céphalées. Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participants aux essais cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque.

Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les essais cliniques, 3 patients atteints d'HPN sur 261 ont développé une infection/septicémie à méningocoque grave pendant le traitement par le ravulizumab ; tous les trois avaient été vaccinés. Les trois patients se sont rétablis tout en poursuivant le traitement par le ravulizumab. Dans les essais cliniques menés dans le SHUa, aucun des 89 patients recevant un traitement par le ravulizumab n'a développé d'infection à méningocoque. Voir la rubrique 4.4 du RCP pour obtenir des informations sur la prévention et le traitement d'une infection à méningocoque suspectée. Chez les patients traités par le ravulizumab, les infections à méningocoque se présentaient sous forme de septicémie à méningocoque. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de septicémie à méningocoque et avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

Immunogénicité

Tout traitement par une protéine thérapeutique peut induire une réponse immunitaire. Dans les études réalisées chez des patients atteints d'HPN (n = 261) et chez des patients atteints de SHUa (n = 89), seuls 2 patients (0,57 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du

traitement par le ravulizumab. Ces anticorps anti-médicament étaient de nature transitoire, de faible titre et n'étaient pas corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables.

Population pédiatrique

Chez les patients présentant un SHUa (âgés de 10 mois à moins de 18 ans) inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312, le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes présentant des signes de SHUa. Les profils de sécurité dans les différentes tranches d'âge de la population pédiatrique se sont avérés similaires. Les données de sécurité chez les patients âgés de moins de 2 ans sont limitées à quatre patients. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients pédiatriques était la fièvre (32,3 %). »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement du syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa) chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent repose sur deux études non comparatives :

- l'étude ALXN1210-aHUS-311, chez 56 adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- l'étude ALXN1210-aHUS-312, chez des enfants et adolescents, naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1, n = 18) ou précédemment traités par eculizumab (SOLIRIS) et avec une preuve clinique de la réponse à l'eculizumab (cohorte 2, n = 10).

Dans ces études ayant un schéma similaire, le ravulizumab a été administré conformément aux posologies recommandées dans le RCP à savoir : une dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines (toutes les 4 semaines pour les patients dont le poids est de ≥ 10 à < 20 kg). La dose était déterminée en fonction du poids du patient.

Dans les deux études non comparatives, l'évaluation principale a été réalisée après 26 semaines de traitement et visait à évaluer la réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), définie par :

- la normalisation des paramètres hématologiques :
 - numération plaquettaire ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$)
 - LDH (\leq limite supérieure de la normale de 250 U/l)
- une diminution ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion.

Tous les critères devaient être remplis lors de deux évaluations distinctes obtenues à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle (et le cas échéant toute autre évaluation intervenue au cours de ces 4 semaines).

Les patients pouvaient ensuite participer à une phase d'extension non comparative pour recevoir le ravulizumab jusqu'à 4,5 années supplémentaires. Seules les données à la semaine 52 sont disponibles à la date du présent avis.

Les patients ayant un déficit familial connu ou acquis (activité < 5 %) en ADAMTS13 ou un syndrome hémolytique et urémique (SHU) à STEC tel que démontré par un résultat positif de la PCR de la shigatoxine ou une culture de bactéries productrices de shigatoxine étaient exclus de la population d'analyse (ITTmodifiée).

► Efficacité (dont qualité de vie)

S'agissant d'études non comparatives, les résultats présentés ci-après n'ont une valeur que descriptive et doivent être interprétés avec prudence.

Chez des adultes atteints de SHUa naïfs d'inhibiteur du complément :

L'âge moyen des 56 patients de la population ITTm était de 42,2 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (66,1 %). A l'inclusion, 30 patients (53,6 %) avaient des anomalies sur tous les critères de la MAT : diminution des plaquettes, de l'hémoglobine (augmentation de la LDH) et augmentation de la créatinine.

Après 26 semaines de traitement, 30/56 patients (53,6 % ; IC_{95%} = [39,6 ; 67,5]) ont obtenu une réponse complète en termes de MAT. Le délai de réponse médian était de 86 jours. Sept patients sur 56 (12,5 %) n'ont répondu à aucun des trois éléments de la réponse complète de la MAT. Après

52 semaines de phase d'extension, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 34/56 patients (60,7 % ; IC_{95%} = [47,0 ; 74,4]) soit 4 patients en plus par rapport aux 30 patients ayant atteint une réponse complète pendant les 26 premières semaines de traitement.

A noter qu'après 26 semaines de traitement, 17/29 (58,6 %) patients dialysés à l'inclusion avaient pu arrêter la dialyse ; 20/27 patients non dialysés à l'inclusion n'avaient pas nécessité de dialyse sur cette même période. A l'inverse, 7 patients ont commencé la dialyse après le début du traitement, dont 3 nécessitaient toujours une dialyse après 52 semaines.

Chez des enfants et adolescents atteints de SHUa naïfs d'inhibiteur du complément ou précédemment traités :

Cohorte 1 – naïfs d'inhibiteur du complément (n = 18)

L'âge moyen des patients dans la population ITTm était de 6,4 ans et la moitié (n = 9) des patients avait un âge entre 2 à < 6 ans. Plus de la moitié des patients était de sexe féminin (10/18). La majorité des patients (14/18) avait un DFG à l'inclusion inférieur à 30 ml/min, dont 6 patients avec un DFG inférieur à 15 ml/min. Des signes ou symptômes extra-rénaux de SHUa ont été observés chez 13/18 des patients et tous les patients ont été hospitalisés et/ou se sont présentés aux urgences. Après 26 semaines de traitement, 14/18 patients (77,8 % ; IC_{95%} = [52,4 ; 93,6]) ont obtenu une réponse complète en termes de MAT. Le délai de réponse médian était de 30 jours.

Un patient n'a répondu à aucun des trois critères de la réponse complète.

Après 52 semaines de phase d'extension, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 17/18 patients (94,4 % ; IC_{95%} = [72,7 ; 99,9]) soit 3 patients en plus par rapport aux 18 ayant atteint une réponse complète pendant la période d'évaluation initiale. A noter que sur les 6 patients dialysés à l'inclusion, 4 ont pu arrêter la dialyse pendant les 36 premiers jours de traitement ; les autres patients ont arrêté la dialyse à J183.

Cohorte 2 – précédemment traités par inhibiteur du complément et avec une preuve clinique de la réponse à l'eculizumab (n = 10)

L'âge moyen des patients était de 11,0 ans, la plupart (7/10) avait un âge entre 12 et 18 ans, un patient avait un âge entre 2 et < 6 ans et 1 patient avait un âge < 2 ans. Un seul patient était de sexe féminin. Un patient avait eu une transplantation rénale avant de participer à l'étude, aucun patient n'était dialysé. Aucun patient à l'inclusion n'avait un DFG inférieur à 30 ml/min.

Les paramètres hématologiques de la MAT (numération plaquettaire, taux de LDH et taux d'hémoglobine) sont restés stables pour les patients de la Cohorte 2 pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines et pendant la phase d'extension de 52 semaines.

A l'issue de la phase d'extension, aucun des 10 patients n'était dialysé. À la fin de la période d'évaluation initiale, sur les dix patients analysés, sept patients n'ont eu aucun changement de stade de d'insuffisance rénale, deux patients ont vu leur état s'aggraver de stade 1 au stade 2 et un patient a vu son état s'aggraver du stade 1 au stade 3a, de manière transitoire.

► Tolérance

Les effets indésirables (EI) ont été très fréquents mais peu graves pour la majorité d'entre eux (diarrhées, nausées, vomissements, rhinopharyngites et céphalées).

Dans l'étude ALXN1210-aHUS-311, parmi les 58 patients, les EI ont été de grade de grade 3 pour 53,4 % et de grade 4 pour 24,1 %. Trois patients (5,2 %) ont arrêté prématurément le traitement et l'étude en raison d'un EIG.

Dans l'étude ALXN1210-aHUS-312, parmi les 21 patients de la cohorte 1, les EI ont été de grade 3 pour 10 patients et de grade 4 pour 1 patient. Un patient a arrêté prématurément le traitement et l'étude en raison d'un EI grave. Parmi les 10 patients de la cohorte 2, les EI ont été de grade 3 pour 1 patient. Il n'y a eu aucun EI de grade 4 et aucun patient n'a arrêté prématurément le traitement en raison d'un EI grave.

Le profil de tolérance a été similaire chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte mais chez l'enfant, la fièvre est particulièrement fréquente.

Dans le plan de gestion des risques du ravulizumab, l'infection à méningocoque est identifiée comme un risque important et nécessite une vaccination. Toutefois, la vaccination réduit mais n'élimine pas ce risque. Il n'a été rapporté aucun cas d'infection à méningocoque dans les études ayant évalué le ravulizumab dans le SHUa, contrairement aux études dans l'HPN.

Discussion

Les morbidités et la mortalité précoce dans le SHUa sont liées à une activation chronique incontrôlée de la voie terminale du complément, résultant en une MAT systémique. Le ravulizumab comme l'eculizumab sont deux inhibiteurs de la fraction C5 du complément ayant une AMM dans le SHUa. Par conséquent, l'eculizumab (SOLIRIS) qui dispose d'une AMM depuis le 24/11/2011, et qui est considéré comme le traitement de 1^{ère} intention de référence, est un comparateur cliniquement pertinent du ravulizumab. Toutefois, le plan de développement clinique du ravulizumab n'avait pas prévu de comparaison directe à l'eculizumab, ce qui est regrettable y compris pour une maladie rare. Il convient de noter que dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte, autre maladie rare systémique, le ravulizumab avait été évalué comparativement à l'eculizumab dans deux études de non-infériorité ayant inclus 197 et 246 patients.

Faute de données issues d'une étude comparative directe, au minimum une étude de non-infériorité versus l'eculizumab (SOLIRIS) qui a obtenu l'AMM dans cette indication il y a près d'une décennie, il existe des incertitudes sur le bénéfice clinique, en particulier dans la population adulte notamment dans la mesure où 7 patients parmi les 27 non dialysés à l'inclusion ont été mis sous dialyse après le début du traitement, dont 3 étaient toujours dialysés à 52 semaines.

Par conséquent, le bénéfice clinique observé avec le ravulizumab sur la réponse complète en termes de MAT chez l'adulte naïf d'eculizumab et chez l'enfant et l'adolescent naïfs d'eculizumab ou répondants à un premier traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois, n'a qu'une valeur descriptive. Il en est de même pour les résultats observés à la semaines 52 suggérant le maintien de la réponse clinique jusqu'à ce terme chez les patients naïfs de traitement par eculizumab, dans la population d'adulte comme dans la population pédiatrique. La Commission souligne qu'aucune donnée n'est disponible en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez l'adulte ayant des signes de réponse à l'eculizumab.

Les résultats de ces études doivent également être interprétés avec prudence du fait d'un nombre important de déviations majeures au protocole et de résultats d'analyse génétique disponibles chez seulement 66 % des patients adultes naïfs de traitement et 55,5 % des enfants et adolescents naïfs de traitement. La Commission constate qu'un criblage génétique systématique n'était pas prévu à l'inclusion.

Par ailleurs, faute de donnée comparative versus eculizumab (SOLIRIS), le laboratoire a soumis une étude de comparaison indirecte à partir des données individuelles de patients inclus dans des études ayant évalué le ravulizumab ou l'eculizumab. Compte-tenu de limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de lever les incertitudes quant à l'efficacité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab.

A noter que l'AMM d'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est validée en pédiatrie qu'à partir de 10 kg (en raison de données limitées chez ces patients), à la différence de celle de SOLIRIS (eculizumab) qui permet son utilisation à partir de 5 kg. Les données de l'eculizumab dans la population pédiatrique sont issues d'une analyse a posteriori d'une étude rétrospective réalisée chez 30 patients dont la moitié avait entre 2 et 12 ans.

ULTOMIRIS (ravulizumab) pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie des patient compte tenu des modalités d'administration qui permettent d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou 4 semaines pour les enfants ayant un poids entre 10 kg et moins de 20 kg au lieu de toutes les 2 semaines), perfusions qui doivent être réalisées à l'hôpital sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques. Toutefois, à ce jour, cet impact n'est pas démontré et reste théorique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance non comparatives et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré. L'impact potentiel en termes d'amélioration de l'organisation des soins et de qualité de vie des patients reste donc à démontrer.

En conséquence, en l'état des données non comparatives disponibles, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SHUa		
Registre International SHUa.	Etude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle, collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints de Syndrome Hémolytique Urémique Atypique Les données des patients français inclus dans le registre ont été utilisées pour répondre à la demande de la Commission de disposer des données observationnelles pour SOLIRIS (eculizumab) ¹⁴	En cours

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Participation de la France dans le programme d'étude	Disponibilité des données
Myasthénie acquise Généralisée (MG)			
Ravulizumab IV ALXN1210- 306	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, évaluant la sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément et atteint de Myasthénie acquise Généralisée	Oui	En cours
Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)			
Ravulizumab IV ALXN1210- 304 Population Adulte	Etude de phase III, multicentrique, ouverte, versus placebo (en externe), évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de la maladie du spectre de neuromyéélite optique	Oui	En cours
Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)			
Ravulizumab IV CHAMPION-ALS	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupe parallèle, avec extension en ouvert pour évaluer l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique	Oui	En cours
Microangiopathies thrombotiques post Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (MAT-CSH)			
Ravulizumab IV ALXN1210-HSCT-TMA 313 Population Adulte	Etude de phase III, multicentrique, ouverte, randomisée, versus Best Supportive Care évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes et adolescents présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH)	Oui	En cours

¹⁴ Données des patients français sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS (eculizumab) ainsi que des données pour caractériser et quantifier l'utilisation de SOLIRIS en dehors de l'indication de l'AMM.

Ravulizumab IV ALXN1210- HSCT-TMA 314 Population Pédiatrique	Etude de phase III, multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients pédiatriques ayant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH)	Oui	En cours
Microangiopathies Thrombotiques médiées par le Complément (MAT-CM)			
Ravulizumab IV ALXN1210- TMA-315	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de MAT médiée par le complément associée à une cause secondaire.	Oui	En cours
Lupus Nephretique et Néphropathies à IgA			
Ravulizumab IV ALXN1210- NEPH-202	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de glomérulonéphrite proliférative lupique ou de néphropathies à IgA.	Oui	En cours
Dermatomyosite			
Ravulizumab IV ALXN1210-DM- 310	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupe parallèle, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients atteints de dermatomyosite.	Oui	En cours

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge initiale diffère chez l'adulte et l'enfant¹⁵ :

- **Chez l'adulte** : étant donné la fréquence importante de PTT dans les cas de MAT et des SHU secondaires, un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention, tant que le diagnostic demeure incertain. Dès lors que le diagnostic de SHUa est confirmé, le patient est mis sous eculizumab. 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.

¹⁵ Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques), Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Version Février 2021. 2021, p. 63.

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 d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans la stratégie thérapeutique :

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 sérotype B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2021¹. De plus, comme pour SOLIRIS (eculizumab) **Erreur ! Signet non défini.**, autre inhibiteur de la fraction C5 du complément, la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

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

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf. RCP).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le SHU atypique est une maladie génétique très rare se traduisant par une dérégulation de la voie alterne du complément. C'est une pathologie très sévère pouvant entraîner des complications graves au niveau de différents organes du fait de la microangiopathie thrombotique médiée par le complément, en particulier au niveau du rein avec une évolution vers une insuffisance rénale terminale, et engager le pronostic vital à court terme. Le SHU atypique est également responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage.

► ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu (cf. chapitre 08.4 résumé & discussion) :

- de la réponse clinique observée sur un critère de jugement clinique pertinent (réponse en termes de microangiopathie thrombotique) jusqu'à 52 semaines dans deux études non comparatives, réalisées l'une, chez l'adulte naïf d'eculizumab, et l'autre, chez l'enfant et l'adolescent naïf d'eculizumab ou ayant des signes de réponse à un traitement par eculizumab d'au moins 3 mois,
- d'un profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables peu graves dans leur majorité, mais :
- de l'absence de comparaison à l'eculizumab, actuellement le traitement de 1^{ère} intention de référence depuis près d'une décennie,
- du caractère peu robuste des données (études non comparatives, faibles effectifs, nombre important de déviations majeures au protocole, pas de criblage génétique systématique des patients),
- du recours à la dialyse chez 7/56 patients adultes après le début du traitement, parmi lesquels trois nécessitaient toujours une dialyse à la semaine 52, de l'effectif pédiatrique très limité (n = 10) en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) et de l'absence de données chez l'adulte ayant des signes de réponse à un premier traitement par l'eculizumab.

► Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, l'eculizumab (autre inhibiteur du complément).

► Cette spécialité 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 d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de de comparaison à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci (cf. chapitre 09 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa très faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié faute de données robustes, comparatives, versus l'eculizumab permettant d'évaluer l'impact supplémentaire du ravulizumab sur la morbi-mortalité,
- l'impact potentiel, mais non démontré, sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines),
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,

ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab) 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 ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion est modéré dans l'indication de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement,
- l'intérêt potentiel, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, mais non démontré, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines),
- la pertinence du critère de jugement principal (critère évaluant la réponse en termes de microangiopathie thrombotique),

mais compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus SOLIRIS (eculizumab), autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1^{ère} intention de référence depuis une dizaine d'années,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,

la Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), 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 d'au moins 3 mois.

010.3 Population cible

La population cible d'ULTOMIRIS est limitée aux patients pesant 10 kg et plus ayant un SHUa, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et ayant des signes de réponse à un premier traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.

La prévalence du SHUa a été estimée en Europe à environ 1/100 000 par l'agence européenne du médicament dans le cadre de l'attribution du statut de médicament orphelin à l'eculizumab.

Les données recueillies par le laboratoire d'immunologie biologique de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), laboratoire de référence pour l'étude du complément ont permis de préciser l'estimation du nombre de patients atteints de SHUa en France. D'après les données recueillies par ce laboratoire :

- 515 patients atteints de SHUa étaient connus en France à la fin de l'année 2018, comparés à 375 patients (215 adultes, 160 enfants) à la fin de l'année 2012,
- et un diagnostic de 34 nouveaux cas de SHUa chaque année en moyenne (compris entre 22 et 44 sur les années de 2010 à 2018).

La population des patients atteints de SHUa peut donc être estimée à $515 + 2 \times 34 = 580$ patients en 2020 et la population incidente entre environ 20 et 40 nouveaux patients par an.

Dans la mesure où l'AMM d'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est validée en pédiatrie qu'à partir de 10 kg, il conviendrait de déduire de la population cible la proportion d'enfants ayant un poids inférieur à 10 kg.

En conclusion, la population cible d'ULTOMIRIS dans le SHUa peut être estimée à moins de 580 patients avec une population cible incidente inférieure à 20-40 nouveaux cas par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge et le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques, et les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients : taux de réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et les données de survie,
- la stratégie thérapeutique (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite),
- l'évolution de la qualité de vie.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence. La possibilité de réutiliser le registre mis en place pour l'eculizumab (registre SHUa) devra être investigué.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17 février 2021 Date d'examen : 21 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021 Date d'audition du laboratoire : 16 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AIRG France)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 550 669 4 1)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 2 juillet 2019 (procédure centralisée) Date de l'extension d'indication dans l'indication du présent avis (procédure centralisée) : 25 juin 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne.
Code ATC	L04AA43

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire