



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 07 JUILLET 2021

ravulizumab

**ULTOMIRIS 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Mise à disposition d'un nouveau dosage**

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :
 - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
 - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois
- 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 par rapport à ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ULTOMIRIS 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, présentée en flacon de 300 mg/3 ml ou de 1100 mg/11 ml.

Cette spécialité est un complément de gamme de la spécialité ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion.

La nouvelle concentration de 100 mg/ml permet un raccourcissement de la durée de perfusion par rapport à ULTOMIRIS 300 mg (10 mg/ml).

Pour rappel, dans ses avis du 16 septembre 2020¹ et du 16 juin 2021², la Commission a octroyé à ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab) :

- un service médical rendu important dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).
- un service médical rendu modéré dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).

02 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). »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'ULTOMIRIS dans l'HPN en date du 16/09/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence dans l'extension d'indication d'ULTOMIRIS au SHUa en date du 16/06/2021. Non mis en ligne à ce jour.

3.1.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
SOLIRIS (eculizumab) Alexion France	Oui	« SOLIRIS est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'HPN. Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels ».	<u>Adultes ayant un antécédent de transfusions</u> Avis d'inscription : 24/10/2007	Important	Compte tenu de la quantité d'effet observée sur la réduction du besoin de transfusions et sur l'amélioration de la qualité de vie la commission considère que SOLIRIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que SOLIRIS (eculizumab) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ULTOMIRIS (ravulizumab) chez les patients adultes sans antécédent de transfusion car il dispose d'une AMM dans cette population. Néanmoins, il n'est pas remboursé dans cette population, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription (absence d'évaluation par la CT).

3.1.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est SOLIRIS (eculizumab)

03.2 Syndrome hémolytique et urémique atypique

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.

3.2.1 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.

3.2.2 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).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Hémoglobinurie paroxystique nocturne

► L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.

► ULTOMIRIS 100 mg/ml (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'hémolyse.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

- ▶ Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, l'eculizumab (autre inhibiteur du complément).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SOLIRIS (eculizumab), chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément et en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

Intérêt de santé publique

ULTOMIRIS 100 mg/ml (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS 100 mg/ml (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion est important 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.

4.1.2 Syndrome hémolytique et urémique atypique

▶ 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 (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

ULTOMIRIS 100 mg/ml (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS 100 mg/ml (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.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion.

05 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de l'HPN et du SHUa n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16/09/2020 et du 16/06/2021 de la spécialité ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab).

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 Juin 2021 Date d'examen et d'adoption : 07 Juillet 2021
Présentations concernées	ULTOMIRIS 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boite de 1 flacon de 300 mg/3 ml (CIP : 34009 550 823 8 5) Boite de 1 flacon de 1100 mg/11 ml (CIP : 34009 550 823 7 8)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 02/07/2019 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : - Extension d'AMM le 25/06/2020 (SHU atypique). - Extension de gamme avec une nouvelle concentration à 100 mg/ml disponibles en 2 présentations (flacon de 3 ml et flacon de 11 ml), rectificatif du 18/11/2020.
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, en néphrologie, ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
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