

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ravulizumab

ULTOMIRIS 100 mg/ml

Solution à diluer, flacons de 300mg/3ml et 1100mg/11ml

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

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

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'enfant.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN chez l'enfant. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et les patients adultes sans antécédent de transfusion, l'eculizumab n'a pas été évalué par la Commission dans ces populations.

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

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

Dans la population pédiatrique ayant une HPN, compte tenu de l'association fréquente à une aplasie médullaire, et du meilleur pronostic de cette procédure chez les enfants et les jeunes adultes, la greffe de moelle osseuse est à privilégier chez les patients de < 18 ans ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique. En cas d'aplasie médullaire sévère associée à un clone HPN et en l'absence de greffe de moelle osseuse allogénique possible, un traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine est privilégié (PNDS).

Place du médicament

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

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

Chez l'enfant et l'adolescent, les résultats de l'étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisée dans cette population avec le ravulizumab suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte.

Le schéma d'administration d'ULTOMIRIS (ravulizumab) présente l'avantage d'une fréquence d'administration espacée avec une perfusion toutes les 8 semaines. Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne :

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, et /ou à une antibioprophylaxie, conformément au RCP et sous réserve de l'avis du HCSP.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	« ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus : - 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). »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : – des données cliniques très limitées chez l'enfant et l'adolescent dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) reposant sur les résultats d'une étude non comparative ayant inclus 13 patients âgés de 9 à 17 ans et des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie issues de cette étude ; mais confortées par les résultats qui suggèrent une similarité de la réponse clinique au traitement par ravulizumab entre les populations adulte et pédiatrique et par les données précédemment obtenues chez l'adulte dans l'HPN et chez l'adulte et l'enfant dans le SHUa, – d'un profil de tolérance à court terme globalement similaire à celui observé chez l'adulte, mais avec des incertitudes sur la tolérance à long terme, – du besoin médical partiellement couvert par l'eculizumab (SOLIRIS), – des modalités d'administration du médicament (faible fréquence d'administration avec une perfusion toutes les 8 semaines), la Commission de la transparence considère que ULTOMIRIS (ravulizumab), comme chez l'adulte, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) dans la prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus : – 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.
ISP	ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Chez l'enfant et l'adolescent, les résultats de l'étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisée dans cette population avec le ravulizumab suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte.

Le schéma d'administration d'ULTOMIRIS (ravulizumab) présente l'avantage d'une fréquence d'administration espacée avec une perfusion toutes les 8 semaines. Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1ère intention dans la prise en charge des patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne :

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2022. De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab), 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.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Population cible

La population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est estimée au maximum à 71 patients.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	7
3. Posologie	8
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	14
8.2 Qualité de vie	21
8.3 Tolérance	21
8.4 Résumé & discussion	25
8.5 Programme d'études	27
9. Place dans la stratégie thérapeutique	29
10. Conclusions de la Commission	31
10.1 Service Médical Rendu	31
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	32
10.3 Population cible	32
11. Autres Recommandations de la Commission	33
12. Informations administratives et réglementaires	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de ULTOMIRIS (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion à 100 mg/mL (flacons de 300mg/3ml et 1 100mg/11ml), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

- 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 ».

ULTOMIRIS (ravulizumab), a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication pédiatrique le 1^{er} septembre 2021.

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur du complément C5.

Pour rappel, dans son avis initial d'inscription du 16 septembre 2020¹ et du 7 juillet 2021², la Commission a octroyé à ULTOMIRIS (ravulizumab) un service médical rendu important et une ASMR IV par rapport à SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte.

Un seul médicament est actuellement indiqué dans l'HPN chez l'enfant : l'eculizumab (SOLIRIS) qui est également un inhibiteur du complément³. Bien qu'il soit indiqué en pédiatrie⁴, l'eculizumab (SOLIRIS) n'a pas été évalué par la Commission chez l'enfant atteint d'HPN et chez les adultes atteints d'HPN sans antécédent de transfusion à la date de publication de cet avis. Les spécialités SOLIRIS (eculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab) se distinguent par leur schéma posologique : les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (perfusion d'une durée de 25 à 45 minutes chez l'adulte) *versus* toutes les 8 semaines pour le ravulizumab (perfusion d'une durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s)).

2. Indications

« ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

- **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). »

¹ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS en date du 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/fr/ultomiris-ravulizumab

² HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS en date du 7 juillet 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281239/fr/ultomiris-300-mg/3-ml-ravulizumab

³ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.

⁴ « SOLIRIS est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (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. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical^{5,6,7,8,9,10}

Définition de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France¹¹. La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier les jeunes adultes (médiane vers 30-40 ans) et elle est rare chez l'enfant de moins de 15 ans.

La maladie est due à des mutations somatiques du gène *PIG-A* (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales. Ces cellules déficientes sont appelées « clone HPN ».

Diagnostic et manifestations cliniques

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans les globules rouges, les monocytes et les granulocytes. L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives.

Les manifestations cliniques sont variables et incluent une anémie hémolytique, des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibres (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopenie. Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie peut se traduire par des urines foncées durant la nuit et le matin (environ 25 % des cas) et, dans certains cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels que, entre autres, une infection banale, une vaccination, une intervention chirurgicale ou certains

⁵ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version Juillet 2019.

⁶ Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

⁷ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017. 27(1): p. 53-54.

⁸ Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018. 94(1): p. 23-48.

⁹ Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.

¹⁰ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystique-Nocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf Octobre 2019.

¹¹ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019.

https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf .

antibiotiques. Une aplasie médullaire peut précéder, accompagner ou secondairement compliquer la maladie (40-50 % des cas).

Les principales causes de décès chez les patients avec une HPN sont les événements thromboemboliques et l'insuffisance rénale. Sans traitement, 25 % des patients HPN décédaient dans les 10 ans selon le registre de la Société Française d'Hématologie portant sur 454 patients entre 1950 et 2005¹². Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évalué à 10 % à 15 ans.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'enfant

Chez l'enfant, la taille du clone HPN semble significativement moindre que chez l'adulte, ce qui pourrait expliquer la fréquence plus grande de l'aplasie médullaire. La fréquence de l'hémolyse est identique à celle de l'adulte et peut être associée à l'aplasie, mais son intensité est moindre. Enfin, l'incidence des thromboses et autres accidents vasculaires majeurs y est également moins importante que chez l'adulte¹³.

Prise en charge de l'HPN en pédiatrie

La prise en charge des enfants ayant une HPN repose actuellement sur l'eculizumab (SOLIRIS) pour prévenir l'hémolyse, les transfusions sanguines et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants. L'eculizumab, inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication pédiatrique validée dans l'HPN. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédent de transfusions, l'eculizumab n'a pas été évalué par la Commission dans ces populations¹⁴.

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure. En cas d'échec à l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares. Chez les patients en échec à l'eculizumab non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport le support transfusionnel en concentrés de globules rouges seul.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments qui amélioreraient le parcours de santé et/ou de vie des enfants ayant une HPN, et de médicaments plus efficaces pour prévenir l'hémolyse et diminuer le risque de complications thromboemboliques ainsi que les besoins transfusionnels, tout en étant bien tolérés.

¹² De Latour, R.P., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood, 2008. 112(8): p. 3099-106.

¹³ Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H et al. : Different Clinical Characteristics Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Pediatric And Adult Patients Haematologica 2017 ; 102 : e76-e79.

¹⁴ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sont les thérapeutiques utilisées en 1^{ère} intention dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne **chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus** :

- 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.

5.1 Médicaments

SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que ULTOMIRIS (ravulizumab), mais n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence chez les enfants ayant une HPN et chez les patients adultes ayant une HPN sans antécédent de transfusion à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

5.2 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).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « ULTOMIRIS is a complement inhibitor indicated for :

- the treatment of adult and pediatric patients one month of age and older with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).
- 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). »

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Belgique	En cours	-
Croatie	Non	-
Danemark	Oui	AMM
Espagne	Oui	-
Finlande	Oui	AMM
Grèce	Non	-
Italie	Non	-
Islande	Oui	AMM
Luxembourg	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
République Tchèque	Non	-
Royaume-Uni	Oui	AMM
Slovénie	Non	-
Suède	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	16 septembre 2020 (Inscription)
Indication	ULTOMIRIS est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes : - chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie - chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
SMR	IMPORTANT
ASMR	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 thromboemboliques, 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), La Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	ULTOMIRIS (ravulizumab) est un nouvel inhibiteur du complément qui a démontré une efficacité non-inférieure à celle de SOLIRIS (eculizumab) en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel, aussi bien chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qu'en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

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

Ce nouveau médicament présente l'avantage d'un schéma d'administration plus espacé que celui de SOLIRIS (eculizumab), avec une perfusion toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s) pour ravulizumab et durée de 25 à 45 minutes pour eculizumab). Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab) en comparaison à SOLIRIS (eculizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

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

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2020 **Erreur ! Signet non défini.** De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab) **Erreur ! Signet non défini.**, la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

8. Analyse des données disponibles

L'extension d'indication pédiatrique d'ULTOMIRIS (ravulizumab) repose sur une étude clinique de phase III (étude ALXN1210-PNH-304) non comparative, multicentrique, en ouvert, monobras dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la tolérance et l'efficacité du ravulizumab durant 26 semaines chez 12 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ayant une HPN (4 d'entre eux étaient naïfs de traitement par inhibiteur du complément et 8 d'entre eux avaient été préalablement traités par eculizumab). **Cette étude était de nature descriptive et n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour tester les hypothèses, les résultats sont donc présentés dans cet avis à titre d'information compte tenu de la nature exploratoire des données.**

L'étude ALXN1210-PNH-304 comporte une période suivi qui est toujours en cours à cette date. Les données de tolérance présentées dans cet avis correspondent à une période de suivi de 52 semaines (date de *cut-off* fixée au 4 mai 2021).

Les données d'efficacité et de tolérance du ravulizumab issues des études cliniques réalisées chez les patients adultes ayant une HPN sont rappelées ci-après.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité chez l'adulte issues des études cliniques précédemment évaluées par la Commission

Le résumé des données des études d'ULTOMORIS (ravulizumab) dans le traitement de l'HPN chez l'adulte, présentées dans l'avis d'inscription du 16 septembre 2020¹⁵, est rappelé ci-après :

« La demande d'inscription du ravulizumab (ULTOMIRIS) repose principalement sur deux études de phase III randomisées, en ouvert, ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus eculizumab (SOLIRIS) chez des patients atteints d'HPN vaccinés contre le méningocoque :

- l'une chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément,
- l'autre chez des patients préalablement traités par eculizumab depuis au moins 6 mois stables sur le plan clinique.

L'évaluation principale était réalisée après 26 semaines de traitement et visait à tester la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab, puis la supériorité si la non-infériorité était démontrée. Les patients pouvaient ensuite participer à une phase d'extension non comparative pour recevoir le ravulizumab pendant 26 semaines supplémentaires.

Dans ces études, les traitements ont été administrés conformément aux posologies recommandées par le RCP à savoir :

- ravulizumab : une dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines (dose fonction du poids) ;
- eculizumab : une dose d'induction de 600 mg à J1, J8, J15 et J22, suivie d'une dose d'entretien de 900 mg à J29 puis toutes les 2 semaines.

Ces études ont uniquement inclus des patients adultes, avec ou sans antécédent de transfusion sur les 12 derniers mois. ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas été évalué chez les patients en échec de SOLIRIS (eculizumab).

Étude chez des patients atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément

Cette étude ouverte de 26 semaines a randomisé 246 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément (125 dans le groupe ravulizumab et 121 dans le groupe eculizumab). Les patients éligibles devaient présenter un taux de LDH $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN), associé à la présence dans les 3 mois précédant la sélection d'un ou plusieurs des signes ou symptômes de l'HPN suivants : fatigue, hémoglobininurie, douleurs abdominales, difficultés respiratoires (dyspnée), anémie (hémoglobine < 10 g/dL), antécédents d'événement indésirable vasculaire majeur (incluant thrombose), dysphagie ou troubles de l'érection ou antécédents de transfusion de globules rouges en raison de l'HPN. Les patients avec antécédent de greffe ne pouvaient être inclus.

Les patients étaient âgés en moyenne de 45,5 ans, avec 13 % de patients âgés d'au moins 65 ans. Plus de 80 % des patients des deux groupes avaient des antécédents de transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion, avec en moyenne 6 transfusions. Près de 85% présentaient une anémie,

¹⁵ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS en date du 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/fr/ultomiris-ravulizumab

63 % une hématurie ou une hémoglobininurie, 32 % une anémie aplasique et 5 % un syndrome myélodysplasique. Le pourcentage de patients ayant un antécédent d'événement vasculaire majeur (MAVE) était de 13,6 % dans le groupe ravulizumab et de 20,7% dans le groupe eculizumab.

Après 26 semaines de traitement, le ravulizumab a été non inférieur à l'eculizumab pour les deux critères principaux d'évaluation (population PP) :

- absence de recours à la transfusion : 74,2% versus 66,7 %, soit une différence absolue de +7,2 % IC95% [-4,27 % ; 18,51 %] ;
- et l'hémolyse, mesurée par la prévalence de la normalisation du taux de LDH : 0,538 versus 0,486, soit un OR = 1,23 IC95 % [0,82 ; 1,84].

Conformément à la procédure séquentielle hiérarchique prédéfinie, la non-infériorité du ravulizumab a également été démontrée sur les critères d'évaluation secondaires suivants : variation relative du taux de LDL par rapport à l'inclusion, pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique et pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine. La 5ème analyse de la hiérarchie prévoyait de tester la supériorité du ravulizumab sur le pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique. Celle-ci n'ayant pas été démontrée ($p > 0,05$), la procédure d'analyses séquentielles a été interrompue.

Étude chez des patients atteints d'HPN traités par eculizumab et cliniquement stables

Cette étude ouverte randomisée de 26 semaines a évalué le ravulizumab chez 195 patients stables sur le plan clinique ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) sous traitement par eculizumab depuis au moins 6 mois. Les patients étaient âgés en moyenne de 47,7 ans, avec 13 % de patients âgés d'au moins 65 ans. Plus de 87 % des patients n'avaient pas reçu de transfusion dans les 12 mois précédant l'inclusion. Environ 67 % des patients présentaient une anémie, 49 % une hématurie ou une hémoglobininurie, 37 % une anémie aplasique et 5 % un syndrome myélodysplasique. Un antécédent d'événement vasculaire majeur était connu pour 28,9 % des patients du groupe ravulizumab et 22,4 % du groupe eculizumab.

Le nombre moyen de perfusions entre J1 et J183 a été de 4,0 dans le groupe ravulizumab et de 12,8 dans le groupe eculizumab, pour une dose totale de respectivement 12 275, mg et 12 141 mg.

Après 26 semaines de traitement, le ravulizumab a été non inférieur à l'eculizumab sur le critère principal qui était l'hémolyse, mesurée par la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion : variation de -0,93 % dans le groupe ravulizumab versus +8,66 % dans le groupe eculizumab, soit une différence absolue entre les deux traitements de - 9,58 % ; IC95 % [-20,23 ; 1,06] (population PP).

Conformément à la procédure séquentielle hiérarchique prédéfinie, la non-infériorité du ravulizumab a également été démontrée sur les critères d'évaluation secondaires suivants : pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique, absence de recours à la transfusion et pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine. La 5ème analyse de la hiérarchie prévoyait de tester la supériorité du ravulizumab sur la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion. Celle-ci n'ayant pas été démontrée ($p > 0,05$), la procédure d'analyses séquentielles a été interrompue.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les deux études de phase III à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) et de l'échelle QLQC30 de l'EORTC développée pour les patients atteints de cancer. Seul le score FACIT-Fatigue a été évalué dans un but confirmatoire, car inclus dans la procédure séquentielle hiérarchisée prédéfinie, mais dans une étude en ouvert, ce qui limite la portée de ces résultats sur ce critère subjectif. Les résultats suggèrent la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de variation du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 26. »

8.1.2 Étude ALXN1210-PNH-304 chez l'enfant

Référence	Étude ALXN1210-PNH-304 (non publiée à ce jour)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03406507
Objectif principal de l'étude	Évaluer la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamique (PD), la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez les enfants et adolescents ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1) ou préalablement traités par eculizumab (cohorte 2).
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non comparative, monobras.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement du 1^{er} patient inclus : 22 février 2018 Date de l'analyse du dernier patient inclus ayant terminé la période d'évaluation de 26 semaines (12^{ème} patient) : 25 mars 2020 NB : des données actualisées de l'étude avec un 13ème patient inclus et correspondant à une date de cut-off fixée au 4 mai 2021 ont été fournies par le laboratoire lors de l'évaluation par l'EMA ; les données présentées dans cet avis sont donc celles de l'EPAR avec l'ensemble des 13 patients. Étude conduite dans 9 centres dans 6 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	– Age < 18 ans et poids ≥ 5 kg ; – Diagnostic d'HPN documenté et confirmé ; – Les patients naïfs de traitement (cohorte 1) devaient avoir la présence d'au moins un signe ou symptôme lié à l'HPN au cours des 3 mois précédant la phase d'éligibilité : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, anémie, antécédent d'événement vasculaire majeur (incluant thrombose), dysphagie, dysfonction érectile ou antécédent de transfusion en raison de l'HPN ; – Taux de lactate déshydrogénase (LDH) lors de la phase d'éligibilité : – patients naïfs de traitement (cohorte 1) : $LDH \geq 1.5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) ; – patients traités par eculizumab (cohorte 2) : $LDH \leq 1,5 \times$ LSN ; – Réduction du risque d'infection à méningocoque (<i>Neisseria meningitidis</i>) : – vaccination contre les infections à méningocoque au cours des 3 ans précédant le début de l'étude ou lors de l'initiation de l'étude ; – ou antibioprophylaxie pendant 2 semaines après la vaccination pour les patients ayant reçu le vaccin contre le méningocoque moins de 2 semaines avant de commencer le traitement ; – ou antibioprophylaxie avant et pendant au moins 2 semaines après la vaccination pour les patients qui n'avaient pas été vaccinés avant de commencer le traitement ;

Référence	Étude ALXN1210-PNH-304 (non publiée à ce jour)																																							
	antibioprophylaxie pendant toute la durée du traitement et poursuivie jusqu'à 8 mois après la dernière dose pour les patients qui ne pouvaient pas être vaccinés.																																							
Principaux critères de non-inclusion	- Numération plaquettaire < 30 000/mm3 (30 × 109/L) ou neutrophiles < 500/μL (0,5 × 109/L) lors de la phase d'éligibilité ; - Antécédent de greffe de moelle osseuse ; - Antécédents d'infection à <i>Neisseria meningitidis</i> ou antécédents d'infection inexpliquée et récurrente ; - Infection systémique active bactérienne, virale ou fongique au cours des 14 jours précédant la première administration du traitement de l'étude ;																																							
Schéma de l'étude	Screening period Up to 28 days Initial evaluation period 26 weeks Extension period Up to 4 years Patients who meet eligibility criteria ULTOMIRIS loading dose* Day 1 ULTOMIRIS maintenance dose* Day 15 and every 8 weeks Continue ULTOMIRIS maintenance dose* Every 8 weeks Cohorte 1; N=4 Cohorte 2; N=8 *Doses: <table><thead><tr><th>Body Weight</th><th>Loading Dose (Day 1)</th><th>Maintenance Doses (Day 15 and Q8W)</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥ 5 to < 10 kg</td><td>600mg</td><td>300mg</td></tr><tr><td>≥ 10 to < 20 kg</td><td>600mg</td><td>600mg</td></tr><tr><td>≥ 20 to < 30 kg</td><td>900mg</td><td>2100mg</td></tr><tr><td>≥ 30 to < 40 kg</td><td>1200mg</td><td>2700mg</td></tr></tbody></table> Primary Endpoint Week 26 (Day 183) Extension Study Week 52 (Day 365) 4 YR Analysis Q8W L'étude a comporté 3 périodes : - une période de pré-sélection de 4 semaines ; - une période d'évaluation de 26 semaines durant laquelle tous les patients ont été traités par ravulizumab ; - une période de suivi toujours en cours durant laquelle tous les patients sont traités par ravulizumab à la dose d'entretien ; cette période peut durer jusqu'à 4 ans (elle est interrompue dans chacun des pays participants dès lors que le ravulizumab obtient une AMM au niveau national). Au cours de la période d'évaluation de 26 semaines, les patients ont reçu une dose de charge de ravulizumab par perfusion intra-veineuse (IV) au jour 1, suivie de doses d'entretien au jour 15 puis toutes les 8 semaines pour les patients pesant 20 kg ou plus, ou toutes les 4 semaines pour les patients pesant moins de 20 kg. Les doses de charge et d'entretien étaient déterminées en fonction du poids corporel des patients : <table><thead><tr><th>Poids (kg)</th><th>Dose de charge (J1) (mg)</th><th>Dose d'entretien (J15) (mg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥ 5 à < 10</td><td>600</td><td>300 (toutes les 4 semaines)</td></tr><tr><td>≥ 10 à < 20</td><td>600</td><td>600 (toutes les 4 semaines)</td></tr><tr><td>≥ 20 à < 30</td><td>900</td><td>2100 (toutes les 8 semaines)</td></tr><tr><td>≥ 30 à < 40</td><td>1200</td><td>2700 (toutes les 8 semaines)</td></tr><tr><td>≥ 40 à < 60</td><td>2400</td><td>3000 (toutes les 8 semaines)</td></tr><tr><td>≥ 60 à < 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> Traitement concomitants : - Interdits : eculizumab ou autre inhibiteur du complément.	Body Weight	Loading Dose (Day 1)	Maintenance Doses (Day 15 and Q8W)	≥ 5 to < 10 kg	600mg	300mg	≥ 10 to < 20 kg	600mg	600mg	≥ 20 to < 30 kg	900mg	2100mg	≥ 30 to < 40 kg	1200mg	2700mg	Poids (kg)	Dose de charge (J1) (mg)	Dose d'entretien (J15) (mg)	≥ 5 à < 10	600	300 (toutes les 4 semaines)	≥ 10 à < 20	600	600 (toutes les 4 semaines)	≥ 20 à < 30	900	2100 (toutes les 8 semaines)	≥ 30 à < 40	1200	2700 (toutes les 8 semaines)	≥ 40 à < 60	2400	3000 (toutes les 8 semaines)	≥ 60 à < 100	2700	3300 (toutes les 8 semaines)	≥ 100	3000	3600 (toutes les 8 semaines)
Body Weight	Loading Dose (Day 1)	Maintenance Doses (Day 15 and Q8W)																																						
≥ 5 to < 10 kg	600mg	300mg																																						
≥ 10 to < 20 kg	600mg	600mg																																						
≥ 20 to < 30 kg	900mg	2100mg																																						
≥ 30 to < 40 kg	1200mg	2700mg																																						
Poids (kg)	Dose de charge (J1) (mg)	Dose d'entretien (J15) (mg)																																						
≥ 5 à < 10	600	300 (toutes les 4 semaines)																																						
≥ 10 à < 20	600	600 (toutes les 4 semaines)																																						
≥ 20 à < 30	900	2100 (toutes les 8 semaines)																																						
≥ 30 à < 40	1200	2700 (toutes les 8 semaines)																																						
≥ 40 à < 60	2400	3000 (toutes les 8 semaines)																																						
≥ 60 à < 100	2700	3300 (toutes les 8 semaines)																																						
≥ 100	3000	3600 (toutes les 8 semaines)																																						
Traitements étudiés																																								

Référence	Étude ALXN1210-PNH-304 (non publiée à ce jour)
	- Autorisés : anticoagulants si le patient suivait un traitement à dose stable depuis au moins 2 semaines avant la première administration de ravulizumab.
Critère de jugement principal	Paramètres de PK/PD du ravulizumab évalués au début de l'étude et aux semaines 2,10,18 et 26 : - PK : évolution de la concentration sérique maximale de ravulizumab au fil du temps ; concentration sérique maximale (C_{max}), concentration sérique minimale (mesurée à la fin de l'intervalle posologique à l'état d'équilibre ; C_{min}), rapport d'accumulation ; - PD : évolution des concentrations sériques de C5 libre et de l'activité hémolytique au fil du temps.
Critères de jugement secondaires	Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires : - Variation (%) à J183 (semaine 26) par rapport à l'inclusion : • du taux de LDH ; • de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue « FACIT Fatigue¹⁶ » - Absence de recours à la transfusion, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole jusqu'à la semaine 26 (J183) ; - Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl par rapport à l'inclusion et en l'absence de transfusion jusqu'à J183.
Taille de l'échantillon	Cette étude de nature descriptive n'a pas la puissance statistique nécessaire pour tester des hypothèses. Compte tenu de la survenue exceptionnelle de l'HPN en pédiatrie, il était prévu de recruter environ 13 enfants dans l'étude afin d'obtenir au moins 10 patients évaluable au jour 183. Un échantillon de 10 patients a été jugé approprié pour fournir des informations sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des patients pédiatriques atteints d'HPN.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales Toutes les analyses ont été effectuées jusqu'à la fin de la période d'évaluation principale (jour 183 [semaine 26]). Des statistiques descriptives ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population d'analyse totale (FAS). Les variables continues étaient présentées à l'aide de statistiques

¹⁶ Questionnaire version pédiatrique pour les patients âgés de ≥ 5 ans.

Le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale* (FACIT-F) est une échelle validée qui permet d'évaluer l'impact du traitement à long terme de maladies chroniques en termes de fatigue fonctionnelle pour cette version "F" du FACIT. Il s'agit d'un questionnaire à 13 questions vis à vis desquelles le patient se positionne sur une échelle de type Likert allant de 1 à 5 (1 = tout à fait, 5 = pas du tout). On obtient en additionnant les réponses un score sur 65 et plus le score est élevé moins le patient est fatigué.

Référence	Étude ALXN1210-PNH-304 (non publiée à ce jour)
	descriptives, notamment le nombre d'observations et les valeurs moyennes, l'écart-type (SD), la médiane, le minimum et le maximum. Les variables catégorielles étaient présentées à l'aide de mesures de la fréquence et le pourcentage de patients. Les analyses ont été menées séparément pour les patients naïfs de traitement (cohorte 1) et pour les patients préalablement traités par eculizumab (cohorte 2). Populations d'analyse – Population complète d'analyse (FAS) : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ayant au moins une évaluation de l'efficacité après l'administration de la première dose. – Population de tolérance : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. – Population d'analyse pharmacocinétique : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement et des données de pharmacocinétique disponibles. – Population d'analyse pharmacodynamique : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement et des données de pharmacodynamique disponibles.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 13 patients¹⁷ ont été inclus dans l'étude :

- 5 d'entre eux étaient naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1) ;
- et 8 d'entre eux avaient été préalablement traités par eculizumab (cohorte 2).

Tous les patients ont terminé la période d'évaluation principale et sont entrés dans la période d'extension de l'étude.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Deux patients étaient âgés de moins de 12 ans au moment de la première perfusion. Un patient naïf de traitement (cohorte 1) était âgé de 11 ans et un patient préalablement traité par eculizumab (cohorte 2) était âgé de 9 ans ; tous les autres étaient âgés de 12 à 17 ans au moment de la première perfusion.

Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1. A noter qu'aucun enfant pesant moins de 30 kg n'a été inclus dans l'étude.

¹⁷ Dans son dossier, le laboratoire a présenté les données de l'analyse intermédiaire de l'étude ALXN1210-PNH-304 avec 12 patients inclus ayant terminé la période d'évaluation. Des données actualisées avec un 13ème patient inclus (date de *cut-off* fixée au 4 mai 2021) ont été prises en compte lors de la procédure d'évaluation par l'EMA. Les données d'efficacité qui sont présentées dans cet avis sont donc celles de l'EPAR avec l'ensemble des 13 patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-PNH-304

Caractéristiques	Patients naïfs de traitement (cohorte 1) (N =5)	Patients préalablement traités par eculizumab (cohorte 2) (N =8)
------------------	---	---

Age au moment de la 1^{ère} perfusion, années

Moyenne (ET)	14,4 (2,19)	14,4 (3,07)
Médiane (min ; max)	15,0 (11 ; 17)	15,0 (9 ;17)

Sexe, n (%)

Homme	4 (80,0)	1 (12,5)
Femme	1 (20,0)	7 (87,5)

Poids à l'inclusion, kg

Moyenne (ET)	56,26 (11,594)	56,25 (12,247)
Médiane (min ; max)	55,60 (39,5 ; 72.0)	55,50 (36,7 ; 69,0)

Catégories de poids à l'inclusion, n (%)

≥ 30 à < 40 kg	1 (20,0)	1 (12,5)
≥ 40 à < 60 kg	3 (60,0)	4 (50,0)
≥ 60 à < 100 kg	1 (20,0)	3 (37,5)

Age au moment du diagnostic, années

Moyenne (ET)	13,8 (2,39)	12,3 (3,11)
Médiane (min ; max)	14,0 (11 ; 17)	12,5 (7 ; 16)

→ Critères de jugement principaux

- Paramètres pharmacocinétiques

Après l'instauration du traitement par le ravulizumab, les concentrations sériques du ravulizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes immédiatement après la première dose et se sont maintenues pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines dans les deux cohortes (rapports d'accumulation moyens (ET) : C_{max} =1,1311 (0,14889) et C_{min} =1,0829 (0,15998)).

- Paramètres pharmacodynamiques

Le ravulizumab, administré selon un schéma posologique en fonction du poids, a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab.

Il n'a pas été observé d'épisodes hémolytiques dans l'étude et aucun patient n'a eu un taux de C5 libre supérieur à 0,5 µg/mL après l'inclusion.

→ Critères de jugement secondaires

Les résultats d'efficacité sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif (Tableau 2), ils sont purement exploratoires.

Tableau 2- Résultats des critères d'efficacité dans l'étude pédiatrique chez des patients atteints durant la période d'évaluation principale de 26 semaines dans l'étude ALXN1210-PNH-304 (critères exploratoires)

Critère de jugement secondaire à 26 semaines	Patients naïfs de traitement (cohorte 1) (N =5)	Patients préalablement traités par eculizumab (cohorte 2) (N =8)
--	---	--

LDH - variation relative par rapport à l'inclusion

Moyenne % (ET %)	- 47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
------------------	------------------	---------------

Absence de recours à la transfusion

Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	100,0 (63,06 ; 100,00)
-------------------------	----------------------	------------------------

Score FACIT-Fatigue - variation relative par rapport à l'inclusion

Moyenne (ET)	3,00 (6,976)	1,28 (5,235)
--------------	--------------	--------------

Stabilisation de l'hémoglobine

Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	75 (34,91 ; 96,81)
-------------------------	----------------------	--------------------

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALXN1210-PNH-304 à l'aide du Score FACIT-Fatigue. S'agissant de données de nature exploratoire dans cette étude non comparative réalisée en ouvert, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte issues des études cliniques précédemment évaluées par la Commission

Le résumé des données de tolérance d'ULTOMORIS (ravulizumab) dans le traitement de l'HPN chez l'adulte, présentées dans l'avis d'inscription du 16 septembre 2020¹⁸, est rappelé ci-après :

« Dans les deux études de phase III, il a été observé une fréquence d'événements indésirables similaire dans les deux groupes de traitement au cours de la période d'évaluation principale de 26 semaines. Aucun patient n'a arrêté prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures (très fréquent), les rhinopharyngites (très fréquent) et les céphalées (très fréquent). Il n'a pas été rapporté d'infection à méningocoque ni de septicémie à méningocoque à 26 semaines dans ces études.

¹⁸ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS en date du 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/fr/ultomiris-ravulizumab

Dans l'étude chez les patients naïfs, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI d'intérêt particulier était de 13,6 % dans le groupe ravulizumab et 10,7 % dans le groupe eculizumab. Les « réactions à la perfusion » ont été les événements les plus fréquemment rapportés (éruption cutanée, rhinite allergique, hypersensibilité), avec une fréquence similaire dans les deux groupes. Trois cas d'angioœdème ont été rapportés, tous dans le groupe ravulizumab (1 cas d'œdème labial et 2 cas d'urticaires). Deux cas de « trouble cardiaque », graves, ont été rapportés également dans le groupe ravulizumab (dont un cas d'insuffisance ventriculaire gauche considéré comme possiblement lié au traitement). Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 8,8 % dans le groupe ravulizumab versus 7,4 %, le plus fréquent ayant été la fièvre (1 cas versus 2 cas). Tous les autres EI graves n'ont pas été rapportés chez plus d'un patient.

À 26 semaines, deux événements vasculaires majeurs (MAVE) ont été rapportés dans le groupe ravulizumab (2 TVP) et 1 dans le groupe eculizumab (thrombose de la veine mésentérique), tous chez les patients naïfs. »

8.3.2 Données issues des études cliniques

8.3.2.1 Étude ALXN1210-PNH-304

Dans l'étude ALXN1210-PNH-304, la tolérance a du ravulizumab a été évaluée chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 13 patients¹⁹ : 5 naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1) et 8 préalablement traités par eculizumab (cohorte 2). Tous les patients ayant terminé la période d'évaluation principale de 26 semaines sont entrés dans la période de suivi de l'étude. Les données de tolérance de l'étude ALXN1210-PNH-304 présentées ci-dessous correspondent aux données collectées durant la période d'évaluation et durant la période de suivi de 52 semaines (date de *cut-off* fixée au 4 mai 2021).

Tolérance générale

Au cours de la période analysée, l'ensemble des 13 patients inclus ont présenté au moins un EI, soit 88 EI rapportés au total. La majorité des EI rapportés avaient une sévérité de grade 1 ou de grade 2. Les EI les plus fréquemment rapportés appartenaient aux SOC (*System Class Organ*) « Affections gastro-intestinales » et « Infections et infestations ». Des douleurs abdominales et une rhinopharyngite ont été rapportées chez 2 patients différents (16,7 %). Tous les autres EI n'ont été rapportés que chez un seul patient à la fois.

Au total, 46,2 % (6/13) des patients ont présenté des EI évalués par l'investigateur comme étant liés au ravulizumab : anémie, douleur abdominale, nausée, fatigue, augmentation de la pression sanguine et céphalée.

En ce qui concerne les EI graves, 23,1 % (3/13) des patients ont rapporté un ou plusieurs EIG. Aucun n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié au médicament à l'étude :

- un patient naïf de traitement (cohorte 1) a présenté 5 EIG : septicémie liée au dispositif médical (cathéter) et infection staphylococcique, syndrome de défaillance multiviscérale, choc septique et thrombose liée au dispositif médical (cathéter) ; l'événement de thrombose liée au dispositif médical répondait aux critères d'événement vasculaire majeur ;

¹⁹ Dans son dossier, le laboratoire a présenté les données de l'analyse intermédiaire de l'étude ALXN1210-PNH-304 avec 12 patients inclus ayant terminé la période d'évaluation. Des données actualisées avec un 13^{ème} patient inclus (date de *cut-off* fixée au 4 mai 2021) ont été prises en compte lors de la procédure d'évaluation par l'EMA. Les données de tolérance présentées dans cet avis sont donc celles de l'EPAR avec l'ensemble des 13 patients.

- un patient préalablement traité par eculizumab (cohorte 2) a été hospitalisé pour un test positif au virus de la grippe A ;
- un patient préalablement traité par eculizumab (cohorte 2) a été hospitalisé pour une infection virale des voies aériennes supérieures.

Aucun patient n'est décédé ou n'a abandonné l'étude en raison d'EI pendant la période analysée.

Aucune infection à méningocoque n'a été rapportée.

Événements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Infections et infestations » (11 patients, 84,6 %) et au SOC « Affections gastro-intestinales » (6 patients, 46,2 %).

Des douleurs abdominales et une rhinopharyngite ont été rapportées par 2 des patients (16,7 %) ; tous les autres EI n'ont été rapportés que chez un seul patient.

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

Le résumé des risques du PGR de ULTOMIRIS (ravulizumab) (version 2.2 du 3 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infection à méningocoque
Risques importants potentiels	– Hémolyse sévère suite à une interruption de traitement chez les patients atteints d'HPN – Complications sévères de microangiopathie thrombotique (MAT) suite à une interruption de traitement chez les patients atteints de SHUa – Immunogénicité – Infections sévères – Tumeurs et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante

8.3.4 Données issues des PSUR

D'après les données de tolérance issues du 6^{ème} PSUR d'ULTOMIRIS (ravulizumab) couvrant la période du 1^{er} juillet 2021 au 31 décembre 2021, le laboratoire n'a pas identifié de nouveau signal de sécurité. À noter, ce 6^{ème} PSUR est en cours d'évaluation par l'EMA.

8.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (très fréquents) sont : diarrhée, nausées, rhinopharyngites et céphalées. Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participant aux études cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 5 présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées dans l'HPN et le SHUa et depuis la commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de

systèmes d'organes MedDRA et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 5 - Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite		Infection à méningocoque ^a
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	
Affections gastrointestinales	Diarrhées Nausées	Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit	Urticaire ^b
Affections musculosquelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgie Myalgies Spasmes musculaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Fatigue	Syndrome pseudo-grippal Asthénie	Frissons
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique ^b , hypersensibilité
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la perfusion	

^a Le terme « infection à méningocoque » inclut les termes préférentiels « infection à méningocoque » et « septicémie à méningocoque ».

^b Fréquence estimée sur la base des données depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les études cliniques, 3 patients adultes 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 l'étude menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN, il n'a pas été rapporté d'infections à méningocoque chez les 13 patients traités par le ravulizumab. Dans les études cliniques menées 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 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 adultes atteints d'HPN (n = 261), dans l'étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (N = 13) et dans les études chez des patients atteints de SHUa (n = 89), seuls 2 patients (0,55 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du traitement par le ravulizumab (un patient adulte atteint d'HPN et un patient adulte atteint de SHUa). 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

– Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Chez les patients atteints d'HPN (âgés de 9 ans à 17 ans) inclus dans l'étude pédiatrique menée dans l'HPN (ALXN1210-PNH-304), le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'HPN étaient des douleurs abdominales et une rhinopharyngite, survenues chez deux patients (15,4 %).

– Syndrome d'anémie hémolytique et urémique atypique (SHUa)

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 %). »

8.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication pédiatrique d'ULTOMIRIS (ravulizumab) repose sur une étude clinique de phase III (étude ALXN1210-PNH-304) non comparative, multicentrique, en ouvert, monobras dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la tolérance et l'efficacité du ravulizumab durant 26 semaines chez 13 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ayant une HPN.

Cette étude était de nature descriptive et n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour tester les hypothèses.

Au total, 13 patients²⁰ ont été inclus dans l'étude ALXN1210-PNH-304 :

- 5 d'entre eux étaient naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1) ;
- et 8 d'entre eux avaient été préalablement traités par eculizumab (cohorte 2).

Tous les patients ont terminé la période d'évaluation principale et sont entrés dans la période de suivi de l'étude de 52 semaines.

Les résultats de cette étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que :

²⁰ Dans son dossier, le laboratoire a présenté les données de l'analyse intermédiaire de l'étude ALXN1210-PNH-304 avec 12 patients inclus ayant terminé la période d'évaluation. Des données actualisées avec un 13ème patient inclus (date de *cut-off* fixée au 4 mai 2021) ont été prises en compte lors de la procédure d'évaluation par l'EMA. Les données d'efficacité et de tolérance qui sont présentées dans cet avis sont donc celles de l'EPAR avec l'ensemble des 13 patients.

- après l'instauration du traitement, les concentrations sériques du ravulizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes immédiatement après la première dose et se sont maintenues pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines dans les deux cohortes ;
- le ravulizumab administré selon un schéma posologique en fonction du poids a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab ;
- il n'a pas été observé d'épisodes hémolytiques dans l'étude et aucun patient n'a eu un taux de C5 libre supérieur à 0,5 µg/mL après l'inclusion.

Les autres critères de jugement secondaires ont tous été analysés de manière exploratoire et ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité et l'impact sur la qualité de vie du ravulizumab chez les enfants et les adolescents ayant une HPN.

En ce qui concerne la tolérance, tous les patients ayant terminé la période d'évaluation principale de 26 semaines sont entrés dans la période de suivi de l'étude. Les données de tolérance de l'étude présentées dans cet avis correspondent aux données collectées durant la période d'évaluation et durant la période de suivi avec une date de cut-off fixée au 4 mai 2021 :

- l'ensemble des 13 patients inclus ont présenté au moins un EI, soit 88 EI rapportés au total ;
- 46,2 % (6/13) des patients ont présenté des EI évalués par l'investigateur comme étant liés au ravulizumab : anémie, douleur abdominale, nausée, fatigue, augmentation de la pression sanguine et céphalée ;
- 23,1 % (3/13) des patients ont rapporté un ou plusieurs EIG. Aucun n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié au médicament à l'étude ;
- aucun patient n'est décédé ou n'a abandonné l'étude en raison d'EI pendant la période analysée et aucune infection à méningocoque n'a été rapportée.

Les données de tolérance de l'étude ALXN1210-PNH-304 réalisée chez les enfants et les adolescents suggèrent un profil de sécurité du ravulizumab comparable à celui rapporté chez l'adulte. Par ailleurs, les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation d'ULTOMIRIS (ravulizumab) chez l'adulte n'ont pas montré de nouveau signal.

→ Discussion

Au total, les données cliniques d'ULTOMIRIS (ravulizumab) spécifiquement recueillies chez les enfants et les adolescents ayant une HPN sont très limitées et reposent sur l'étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ALXN1210-PNH-304. Compte tenu de la survenue exceptionnelle de la maladie en pédiatrie, l'EMA a validé la mise en place de cette étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie non comparative avec un faible échantillon dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique du ravulizumab dans l'HPN (EMA-002077-PIP01-16).

L'étude ALXN1210-PNH-304 a montré que le ravulizumab, administré selon un schéma posologique en fonction du poids, a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- il s'agit d'une étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie non comparative dont les critères de jugement exploratoires ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité et l'impact sur la qualité de vie du ravulizumab chez les enfants et les adolescents ayant une HPN ; néanmoins, les critères d'efficacité analysés dans cette étude chez

l'enfant sont conformes à ceux utilisés chez l'adulte et les résultats suggèrent une similarité de la réponse clinique au traitement par ravulizumab entre les populations adulte et pédiatrique ;

- le ravulizumab n'a pas été étudié chez les enfants ayant une HPN dont le poids est inférieur à 30 kg ; chez ces patients, la posologie du ravulizumab est fondée sur l'extrapolation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques obtenues chez les adultes ayant une HPN et chez les adultes et les enfants ayant un SHUa ;
- le profil de tolérance rapporté dans l'étude a été comparable à celui établi chez l'adulte, toutefois, des données complémentaires à long terme sont nécessaires pour confirmer ce profil de tolérance dans le cadre d'une utilisation chronique à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Un impact sur l'organisation des soins est attendu compte tenu des modalités d'administration du médicament (faible fréquence d'administration avec des perfusions toutes les 8 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.

En conséquence, ULTOMIRIS (ravulizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.5 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
Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)		
Ravulizumab IV ALXN1210-PNH-301	Étude de phase 3 en ouvert, comparative versus eculizumab chez les patients naïfs de traitement par eculizumab atteints d'HPN.	Oui
Ravulizumab IV ALXN1210-PNH-302	Étude de phase 3 en ouvert, comparative versus eculizumab chez les patients adultes avec une HPN cliniquement stable après avoir été traités par eculizumab pendant au moins 6 mois.	Oui
Registre International HPN Référence HAS : EPI 146	Étude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle, collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne.	Oui
Ravulizumab forme sous cutanée ALXN1210-PNH-303	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, de non-infériorité pharmacocinétique du ravulizumab administré en Sous Cutanée vs en IV chez des adultes atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne traités actuellement par eculizumab.	En cours

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Syndrome Hémolytique Urémique atypique (SHUa)

Ravulizumab IV ALXN1210-aHUS-311 (étude adulte)	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes ou adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du Syndrome Hémolytique Urémique Atypique.	Oui
Ravulizumab IV ALXN1210-aHUS-312 (étude pédiatrique)	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients enfants ou adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du Syndrome Hémolytique Urémique Atypique.	Oui
Registre International SHUa Référence HAS : EPI 425	Étude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle, collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints de Syndrome Hémolytique Urémique Atypique.	Oui

Myasthénie acquise Généralisée (MG)

Ravulizumab IV ALXN1210- 306	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par 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, extension en cours
---------------------------------	--	-------------------------

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

Ravulizumab IV ALXN1210- 304 (population adulte)	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, contrôlée par placebo (en externe), évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de la maladie du spectre de neuromyéélite optique.	En cours
--	--	----------

Microangiopathies thrombotiques post Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (MAT-CSH)

Ravulizumab IV ALXN1210-HSCT-TMA 313 (population adulte)	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus Best Supportive Care évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes et adolescents présentant une MAT persistante post	En cours
--	---	----------

	greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH.)	
Ravulizumab IV ALXN1210-HSCT-TMA 314 (population pédiatrique)	Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients pédiatriques présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH).	En cours
Microangiopathies Thrombotiques médiées par le Complément (MAT-CM)		
Ravulizumab IV ALXN1210-TMA-315	Étude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par 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.	En cours
Lupus Néphrétique et Néphropathies à IgA		
Ravulizumab IV ALXN1210-NEPH-202	Étude de phase 2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de Lupus Néphrétique Prolifératif ou de néphropathies à IgA.	En cours
Dermatomyosite		
Ravulizumab IV ALXN1210-DM-310	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupe parallèle, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients atteints de dermatomyosite	En cours

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN chez l'enfant. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et les patients adultes sans antécédent de transfusion, l'eculizumab n'a pas été évalué par la Commission dans ces populations.

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

Dans la population pédiatrique ayant une HPN, compte tenu de l'association fréquente à une aplasie médullaire, et du meilleur pronostic de cette procédure chez les enfants et les jeunes adultes, la greffe

de moelle osseuse est à privilégier chez les patients de < 18 ans ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique. En cas d'aplasie médullaire sévère associée à un clone HPN et en l'absence de greffe de moelle osseuse allogénique possible, un traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine est privilégié²¹.

Place de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

Chez l'enfant et l'adolescent, les résultats de l'étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisée dans cette population avec le ravulizumab suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte.

Le schéma d'administration d'ULTOMIRIS (ravulizumab) présente l'avantage d'une fréquence d'administration espacée avec une perfusion toutes les 8 semaines. Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne :

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2022²². De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)²³, 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.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

²¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version Juillet 2019.

²² Le calendrier des vaccinations 2020 est consultable sur le site du Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

²³ 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>

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ 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. La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier les jeunes adultes (médiane vers 30-40 ans). Elle est rare chez l'enfant de moins de 15 ans
- ➔ ULTOMIRIS (ravulizumab) 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 chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus naïfs de traitement par inhibiteur du complément ou en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

➔ 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 chez l'enfant et l'adolescent,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec un impact sur la morbi-mortalité restant à démontrer dans la population pédiatrique (étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisée chez l'enfant et l'adolescent dont les résultats suggèrent un impact du ravulizumab sur la morbi-mortalité similaire à celui décrit chez l'adulte),
- de l'impact attendu sur l'organisation des soins et de l'amélioration attendue du parcours de soins du patient, du fait des modalités d'administration du médicament (faible fréquence d'administration avec des perfusions toutes les 8 semaines), mais de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS (ravulizumab) est important dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

- 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus l'indication et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques très limitées chez l'enfant et l'adolescent dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) reposant sur les résultats d'une étude non comparative ayant inclus 13 patients âgés de 9 à 17 ans et des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie issues de cette étude ; mais confortées par les résultats qui suggèrent une similarité de la réponse clinique au traitement par ravulizumab entre les populations adulte et pédiatrique et par les données précédemment obtenues chez l'adulte dans l'HPN et chez l'adulte et l'enfant dans le SHUa,
- d'un profil de tolérance à court terme globalement similaire à celui observé chez l'adulte, mais avec des incertitudes sur la tolérance à long terme,
- du besoin médical partiellement couvert par l'eculizumab (SOLIRIS),
- des modalités d'administration du médicament (faible fréquence d'administration avec une perfusion toutes les 8 semaines),

la Commission de la transparence considère que ULTOMIRIS (ravulizumab), comme chez l'adulte, apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab)** dans la prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

- 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.

10.3 Population cible

La population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est définie par les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

- 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.

Selon les données d'Orphanet, la prévalence en Europe des patients atteints d'HPN serait de 1 cas pour 80 000 personnes en France²⁴. Après extrapolation à la population française (n= 67 813 396)²⁵, et malgré les limites de cette estimation, 847 patients auraient une HPN en 2022.

²⁴ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019.

https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf

²⁵ Données INSEE disponibles au 1er janvier 2022.

Les patients pédiatriques atteints d'HPN sont très rares et ne représenteraient que 8,42 % selon les données issues du registre international de l'HPN²⁶, soit 71 enfants et adolescents qui pourraient avoir une HPN en France en 2022.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents ayant une HPN susceptibles de recevoir un traitement par ULTOMIRIS (ravulizumab) au regard de son libellé d'AMM.

Au final, la population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est estimée au maximum à 71 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 avril 2022. Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association HPN FRANCE-APLASIE MÉDULLAIRE
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ULTOMIRIS solution à diluer 100 mg/mL - Boîte de 1 flacon de 300 mg/3 mL (34009 550 823 8 5) - Boîte de 1 flacon de 1100 mg/11 mL (34009 550 823 7 8)
Demandeur	ALEXION Pharma France
Listes concernées	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 dans le SHUa - 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 - Extension d'indication dans la population pédiatrique dans l'HPN le 01/09/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes en hématologie et 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 .

²⁶ Registre du Groupe d'Intérêt International HPN (IPIG). Données issues du rapport de l'Étude Post-Inscription de SOLIRIS (eculizumab), EPI-146, 2021.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ULTOMIRIS 100 mg/ml, 29 juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social