

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ravulizumab

ULTOMIRIS 100 mg/ml

solution pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Neuromyéélite optique
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « Traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de fond de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que l'eculizumab et le satralizumab, faute de données comparatives robustes permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT dans le traitement de la maladie du spectre de la neuro-myéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité issues d'une étude mono-bras en ouvert comparative <i>versus</i> groupe contrôle externe placebo ayant suggéré une supériorité du

	<p>ravulizumab en termes de réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), de taux annualisé de poussées et sur l'indice d'effort à la marche, avec toutefois de nombreuses limites associées à la méthodologie de cette étude (critères d'inclusion différents entre les deux groupes, hétérogénéité des deux populations, suivi différents, biais de sélection) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de bénéfice démontré sur l'invalidité et sur la qualité de vie des patients ; – du profil de tolérance connu du ravulizumab mais avec toutefois des cas d'infections à méningocoque ayant été rapportés au cours de l'étude concernée ; – des incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale ; – des incertitudes sur la stratégie d'utilisation en l'absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab en première intention et l'eculizumab pour lequel une comparaison était possible en l'absence de développement concomitant ; <p>la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).</p>
Population cible	<p>La population cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) est estimée au maximum à 620 patients.</p>
Demande de données	<p>La Commission demande la mise en place d'une étude post inscription de suivi des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab), afin de disposer d'une part, de données d'usage des patients traités (antécédents, caractéristiques, durée de traitement), et d'autre part, de données d'efficacité (taux de poussées annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours. Le recours à la cohorte française NOMADMUS devra être envisagé.</p> <p>La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment dans un délaï maximum de 5 ans.</p>
Recommandations particulières	<p>La Commission recommande que la prise en charge d'ULTOMIRIS (ravulizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP, justifiée au regard du risque d'utilisation d'ULTOMIRIS (ravulizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1ère intention ou chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).</p> <p>De plus, prenant en compte les cas d'infections à méningocoques ayant été rapportés dans cette indication, la Commission rappelle que la prescription de ULTOMIRIS (ravulizumab) doit être associée à la vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe A, C, W, Y et B selon les recommandations vaccinales en vigueur et recommande par ailleurs une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) conformément à l'avis du Haut Conseil de Santé Publique de 2022.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude CHAMPION-NMOSD	9
3.2.2 Métaanalyse en réseau	12
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

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 – Septembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	ravulizumab (L04AA43) ULTOMIRIS 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 550 823 8 5) ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 11 ml (CIP : 34009 550 823 7 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALEXION PHARMA (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 02/07/2019 (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne chez l'adulte) – Extension d'AMM dans la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (objet du présent avis) : 05/05/2023 – PGR européen – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie dans cette nouvelle extension d'indication (neuromyéélite optique) est identique aux autres indications (HPN, SHUa et MAg) : il s'agit d'un traitement à administrer par perfusion intraveineuse, dont la dose dépend du poids du patient, avec une dose de charge puis une dose d'entretien deux semaines après toutes les 8 semaines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément. Il s'agit du second anticorps monoclonal anti-protéine C5 du complément indiqué dans le traitement des NMOSD, après l'eculizumab (SOLIRIS).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les demandes de prise en charge aux Etats-unis et en Europe sont en cours d'évaluation, ce traitement n'est actuellement pas disponible.
Autres indications de l'AMM	ULTOMIRIS (ravulizumab) a également l'AMM dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), et la myasthénie acquise généralisée.
Rappel des évaluations précédentes	Dans le traitement de l'HPN chez l'adulte et les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à SOLIRIS (eculizumab). (Avis du 16 septembre 2020 et du 29 juin 2022)

	<p>Dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), chez les patients adultes et pédiatrique de 10kg ou plus, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique comprenant SOLIRIS (eculizumab). (Avis de réévaluation du 26 avril 2023)</p> <p>Dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée, la CT a octroyé un SMR important uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]). (Avis du 8 mars 2023). De plus ULTOMIRIS (ravulizumab) fait également l'objet d'une autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication de myasthénie acquise généralisée¹. (Décision du 19/05/2022)</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 12 juillet 2023. • Date d'adoption : 19 juillet 2023. • Date d'audition du laboratoire : 6 septembre 2023. <p>Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites) The Sumerian Foundation France et NMO France.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{2,3,4}

La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) ou neuromyéélite optique (maladie de Devic) est une maladie auto-immune inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central, évoluant par poussées et touchant principalement le nerf optique et la moëlle épinière. Considérée pendant longtemps comme une forme particulière de la sclérose en plaques (SEP), des données épidémiologiques, immunologiques et anatomopathologiques ont permis depuis une quinzaine d'années de différencier la NMOSD de la SEP, principalement grâce à la mise en évidence d'un autoanticorps dirigé contre l'aquaporine 4 (anti-AQP4), spécifique de la NMOSD.

¹ ULTOMIRIS (ravulizumab) fait l'objet d'un accès précoce post-AMM dans un périmètre plus restreint que celui de l'extension d'AMM obtenue dans la myasthénie à savoir : « en traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) »

² Bernard-Valnet R, Marignier R. Evolution of Devic's neuromyelitis optica spectrum disorders. Presse Med. 2015;44(4 Pt 1):401-10.

³ Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Neuroimaging Clin N Am. 2017;27(2):251-65

⁴ Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. J Neurol. 2017;264(10):2088-94

Épidémiologie ^{5,6,7,8}

Selon les études, 65 % à 90 % des patients atteints de NMOSD présentent des anticorps anti-AQP4. Sur le plan épidémiologique, la NMOSD AQP4+ est une maladie rare, avec une incidence variant de 0,05 à 0,4 pour 100 000 selon le pays et une prévalence estimée à 20/millions d'habitants. Elle touche des patients jeunes (âge moyen au diagnostic proche de 40 ans), à prédominance féminine (plus de 80 % de femmes).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie ^{9,10,11,12,13}

Les poussées se manifestent sous forme de névrite optique (45 %, uni ou bilatérale, caractérisée par une perte de vision progressive), de myélite transverse (38 %, parésie, ataxie, para ou tétraplégie et des troubles sphinctériens), de combinaison de ces deux poussées (17 %), ou parfois d'atteinte du tronc cérébral (nausées prolongées, vomissements ou hoquets). De formes récurrentes dans près de 95 % des cas, elles peuvent être espacées d'un laps de temps restreint (semaines ou mois) et ne comportent habituellement pas de symptomatologie lentement progressive. La NMOSD peut également se manifester par une symptomatologie monophasique. La névrite optique de la NMOSD se différencie de celle de la SEP par son caractère volontiers bilatéral et à rechute. Selon la cohorte NOMADMUS, les poussées récidivent dans 40 % des cas au cours de la première année et dans 64 % des cas au cours des trois premières années. Elles sont également souvent plus sévères dans la NMOSD et leur récupération est habituellement moins bonne.

D'après les critères diagnostiques internationaux publiés en 2007 et revus en 2015, la présence des anticorps anti-AQP4 associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux central (névrite optique, myélite transverse ou atteinte du tronc cérébral) est suffisante pour faire le diagnostic de NMOSD, une fois les diagnostics différentiels exclus.

Le pronostic de la maladie est sévère, en raison d'une récupération incomplète après chaque poussée (76 % des patients dès la première poussée, 87 % après la deuxième poussée et 100 % après la sixième poussée). La répétition des poussées conduit à un handicap neurologique progressif avec une cécité, une incapacité motrice et sensorielle, une perte de la fonction intestinale et vésicale et une insuffisance respiratoire. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients (cf. contribution).

Malgré une amélioration dans la prise en charge des patients grâce au diagnostic et aux traitements de fond, le taux de mortalité est compris entre 7 % et 9 % avec une survie médiane estimée à 17,4 ans.

⁵ Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015;21(7):845-53.

⁶ Cossburn M, Tackley G, Baker K, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):655-9

⁷ Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):458-70.

⁸ ROCHE S.A.S, Beziz, D., Chomette, D. & Civet, A. Caractéristiques, traitements et évolution des patients souffrants de NMOSD : données en vraie vie issues de la cohorte NOMADMUS (étude DiNEMO). (2021).

⁹ PH Lalive MC. Neuromyérite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. *Rev Med Suisse.* 2007;3:31872

¹⁰ Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1162-4.

¹¹ Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89.

¹² Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14

¹³ Wingerchuk, D. M. & Weinshenker, B. G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 60, 848–853 (2003)

2.2 Prise en charge actuelle

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la NMOSD de 2021¹⁴, la prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique représente une urgence thérapeutique, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital. En parallèle, une prise en charge au long cours (traitement de fond) est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j pour l'adulte et 30 mg/kg/jour pour l'enfant à partir de 12 ans) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants :

- le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées) selon une étude clinique publiée en 2020. Selon la base de données française NOMADMUS sur les années 2019 à 2020, 80 % des patients ayant une NMOSD associée à des anti-AQP4 sont traités par rituximab¹⁵ ;
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte) ;
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte) ;
- la mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

D'autres médicaments tels que le cyclophosphamide et la ciclosporine sont également utilisés de manière plus limitée. Les traitements utilisés dans la SEP (interférons, acétate de glatiramère, natalizumab ou fingolimod) semblent inefficaces voire délétères. Le tocilizumab, anti-IL6, est également utilisé en hors AMM dans les cas de NMOSD réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.

Les traitements de fond utilisés dans le cadre de leur AMM sont trois anticorps monoclonaux ayant récemment obtenu des AMM dans le traitement de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) :

- l'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (eculizumab) indiqué chez l'adulte pour le traitement de la NMOSD chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie ;
- l'anticorps anti-interleukine 6, ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des NMOSD chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) ;
- l'anticorps anti-CD19, UPLIZNA (inébilizumab) indiqué en monothérapie dans le traitement des NMOSD chez les patients adultes séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4.

¹⁴ PNDS. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf (2021).

¹⁵ ROCHE S.A.S, Beziz, D., Chomette, D. & Civet, A. Caractéristiques, traitements et évolution des patients souffrants de NMOSD : données en vraie vie issues de la cohorte NOMADMUS (étude DiNEMO). (2021).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- **En 1^{ère} intention :**
 - Les immunosuppresseurs hors AMM et recommandés : rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil, mitoxantrone, cyclophosphamide, ciclosporine.
 - UPLIZNA (inébilizumab) ayant obtenu un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab dans l'entièreté de l'indication AMM en monothérapie dans le traitement des NMOSD chez les patients adultes séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4. (Avis du 19/10/2022).
- **En 2^{ème} intention** (en échec de traitement de fond immunosuppresseur) :
 - SOLIRIS (eculizumab) et ENSPRYNG (satralizumab) dont le remboursement a été restreint par la CT aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs ; les deux spécialités ont toutes deux obtenu un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique dans le périmètre concerné et un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM (avis du 16/09/2020 et du 17/01/2022).
 - Le tocilizumab utilisé hors AMM et recommandé dans le traitement des adultes atteints de NMOSD ayant des anticorps anti-AQP4 réfractaires aux immunosuppresseurs classiques.

SOLIRIS (eculizumab) et ENSPRYNG (satralizumab) sont actuellement pris en charge dans les périmètres de remboursement définis par la CT (Journal Officiel respectifs du 04/08/2021 et du 09/11/2022). Par ailleurs, SOLIRIS (eculizumab) est également inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation dans l'indication concernée (JO du 04/08/2021).

UPLIZNA (inébilizumab) n'est actuellement pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités mais est disponible dans le cadre de son accès précoce post-AMM autorisé dans le périmètre de l'AMM (Décision du 25 mai 2022).

Le début de l'inclusion de l'étude pivot CHAMPION-NMOSD du ravulizumab dans l'indication de NMOSD a eu lieu le 13/12/2019, ainsi :

- Il a fait l'objet d'un développement concomitant avec le satralizumab (ENSPRYNG) (AMM obtenue le 24/06/2021) et l'inébilizumab (UPLIZNA) (AMM obtenue le 25/04/2022) ;
- Il n'a pas fait l'objet d'un développement concomitant avec l'eculizumab (SOLIRIS) ayant obtenu l'AMM le 26/08/2019.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (immunosuppresseurs hors AMM et inébilizumab en première intention et différentes alternatives réservées aux formes récurrentes en situations d'échecs aux immunosuppresseurs (eculizumab, satralizumab, tocilizumab). Néanmoins, il subsiste un besoin à disposer de

médicaments efficaces, d'action rapide, bien tolérés dans le traitement de la NMOSD chez les patients adultes ayant des anticorps anti-AQP4, et améliorant leur qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ULTOMIRIS (ravulizumab) repose sur :

- Une étude clinique de phase III (CHAMPION-NMOSD / NCT04201262)¹⁶ multicentrique, en ouvert ayant inclus 58 patients adultes traités par ravulizumab atteints de NMOSD avec comparaison indirecte par rapport au groupe placebo externe de l'étude clinique pivot PREVENT de SOLIRIS (eculizumab).
- Une méta-analyse en réseau (non publiée) comparant l'efficacité et la tolérance du ravulizumab, eculizumab, inebilizumab et satralizumab chez des patients atteints de NMOSD ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CHAMPION-NMOSD

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, mono-bras en ouvert dont l'objectif est de démontrer la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe contrôle externe placebo de l'étude PREVENT (NCT01892345)¹⁷ de l'eculizumab sur le délai avant la 1^{ère} poussée chez des patients atteints de NMOSD.

L'étude a débuté le 13/12/2019 (1^{er} patient inclus dans le groupe ravulizumab) et l'analyse principale a eu lieu le 15/03/2022. Les données d'une analyse complémentaire exploratoires au 15/07/2022 ont également été fournies.

Elle était constituée d'une période de traitement principale qui prenait fin soit à la semaine 26 si au moins deux patients avaient présenté une poussée ou plus avant cette visite, soit à la semaine 50 si moins de deux patients avaient présenté une poussée. Cette période de traitement principale était suivie d'une période d'extension à long terme de 2 ans sous ravulizumab, actuellement en cours (cf. Figure 1 ci-dessous). A la date de l'analyse principale, 56 des 58 patients inclus (96 %) dans l'étude avaient terminé la période de traitement principale et étaient entrés dans la période d'extension à long terme.

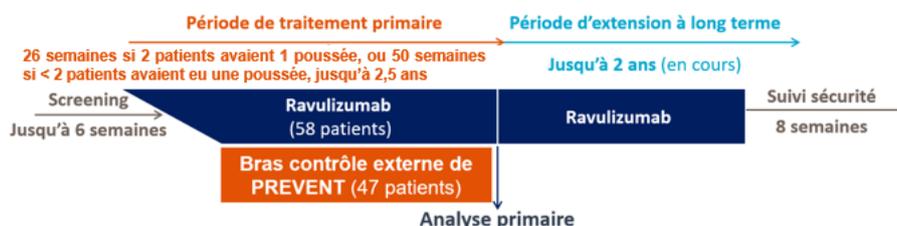


Figure 1 : Schéma de l'étude CHAMPION-NMOSD

¹⁶ Pittock SJ, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Ann Neurol. 2023

¹⁷ Pittock SJ, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019

Traitements reçus

Dans le groupe ravulizumab, au total 58 patients ont été inclus pour recevoir :

- Lors de la période de traitement principale : 10 mg/mL en perfusion IV sous forme de solution dosée à administrer en perfusion IV avec adaptation posologique en fonction du poids (posologie de l'AMM).
- Lors de la période d'extension à long terme : 100 mg/mL de ravulizumab sous forme de solution à diluer pour perfusion, sans modification du schéma posologique calculé en fonction du poids lors de la période de traitement principale

Dans le groupe placebo, les 47 patients du groupe placebo de l'étude PREVENT ont été inclus.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le délai avant la première poussée survenue au cours l'étude, confirmée par un comité d'évaluation indépendant. Une poussée était définie comme une nouvelle apparition de symptômes neurologiques ou une aggravation de symptômes neurologiques existants avec un changement objectif (signe clinique) sur le plan neurologique persistant pendant plus de 24 heures, confirmé par le médecin traitant précédée d'une stabilité clinique d'au moins 30 jours avant la poussée.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

1. Taux annualisé de poussées (TAP) survenues au cours de l'étude
2. Variation cliniquement importante par rapport à l'inclusion de l'indice ambulatoire de Hauser (HAI)¹⁸
3. Variation du score EQ-5D par rapport à l'inclusion¹⁹
4. Variation du score EQ-5D EVA²⁰ par rapport à l'inclusion
5. Aggravation cliniquement importante du score EDSS²¹ par rapport à l'inclusion

A noter que pour le critère de taux annualisé de poussées était comparé à un taux de 0,25 issu de la cohorte NOMADMUS et non par rapport au taux annualisé du groupe placebo de l'étude PREVENT en raison de la courte durée de suivi dans l'étude pour l'estimation de ce critère (estimation à 0,35).

Les comparaisons n'ont pas été ajustées pour l'ensemble des critères. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère de jugement principal après stratification sur les scores de propension notamment.

¹⁸ HAI : indice évaluant le temps et les efforts consacrés par le patient à marcher 8 mètres, variant de 0 (asymptomatique, ambulatoire sans assistance) à 9 (limité au fauteuil roulant, incapable de se transférer seul)

Les variations cliniquement importantes étaient catégorisées en 3 niveaux :

- Amélioration clinique : l'indice HAI à l'inclusion était d'au moins 2 et une diminution d'au moins 1 point était observée ;
- Stabilité : la valeur à l'inclusion était de 0 ou 1 et une augmentation ou une diminution de 0 ou 1 point était observée ou si la valeur à l'inclusion était d'au moins 2 et qu'aucun changement n'était observée ;
- Aggravation clinique : l'indice HAI à l'inclusion était de 0 et une augmentation d'au moins 2 points était observée ou si l'indice HAI à l'inclusion était > 0 et une augmentation d'au moins 1 point était observée.

¹⁹ Le système descriptif est composé d'une échelle à 5 composantes comprenant la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, douleur/inconfort, et anxiété/dépression. Chaque niveau est évalué sur une échelle qui décrit le degré des problèmes dans ce domaine.

²⁰ Echelle visuelle analogique de 0 à 100

²¹ Score EDSS : l'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs (fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral) et quatre mineurs (sphincters, vision, mental et autres). Un score de sévérité croissant est donné à chaque paramètre fonctionnel. Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). L'aggravation cliniquement importante était définie comme une augmentation du score EDSS par rapport à l'inclusion où l'un des critères suivants était rempli :

- Aggravation de 2 points ou plus du score EDSS pour les patients dont le score de base était de 0.
- Aggravation d'un point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 1 à 5.
- Aggravation de 0,5 point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 5,5 ou plus.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Concernant les caractéristiques démographiques, les patients adultes inclus étaient âgés en médiane de 44 ans et 46 ans dans les groupes placebo et ravulizumab, respectivement et la grande majorité des patients étaient des femmes (89 %). A noter que 17 patients européens étaient inclus dans le groupe ravulizumab et 19 dans le groupe placebo, sur les 105 patients inclus au total.

Concernant les caractéristiques de la maladie, les patients du groupe ravulizumab étaient plus âgés au diagnostic (âge médian de 44 ans) que les patients du groupe placebo (âge médian de 42 ans).

A noter que les critères d'inclusions de la NMOSD différaient entre les deux groupes : pour le groupe placebo, il s'agit des critères de 2006²² et dans le groupe ravulizumab, il s'agissait des critères de 2015²³.

Les scores à l'inclusion de l'HAI, de l'EQ-5D et de l'EDSS étaient plus invalidants à l'inclusion dans le groupe placebo que ravulizumab. Tous les patients inclus étaient positifs aux anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).

Concernant les critères d'inclusion de nombre de poussées antérieures, ceux-ci étaient différents entre les deux groupes ; dans le groupe ravulizumab, les patients inclus devaient avoir eu au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la sélection alors que dans le groupe placebo issu de l'étude PREVENT, les patients devaient avoir eu au moins 2 poussées au cours des 12 derniers mois ou 3 poussées au cours des 24 derniers mois (dont 1 poussée dans les 12 mois précédant la sélection). Ainsi, à l'inclusion, le nombre total de poussées de NMOSD antérieures était plus élevé dans le groupe placebo (6,3) que dans le groupe ravulizumab (3,6).

Concernant les traitements antérieurs, la majorité des patients avaient précédemment reçu un traitement de la NMOSD (traitement d'attaque ou traitement de fond) avec un pourcentage plus élevé dans le groupe placebo (95,7 %) que dans le groupe ravulizumab (86,2 %), il s'agissait majoritairement de corticostéroïdes (63,8 % *versus* 50 %). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement de fond (c'est-à-dire hors corticostéroïdes) antérieur était plus élevé dans le groupe placebo (89,4 %) que dans le groupe ravulizumab (65,5 %). Il s'agissait principalement du rituximab (43 % *versus* 36 %) du mycophénolate de mofétil (31,9 % *versus* 12,1 %) et de l'azathioprine (55,3 % *versus* 22,4 %).

Enfin, concernant les traitements concomitants, le pourcentage de patients ayant reçu des traitements concomitants a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe ravulizumab (72 % *versus* 48 %) ; il s'agissait principalement de corticostéroïdes (glucocorticoïde seul : 20,7 % du groupe ravulizumab *versus* 23,4 % du groupe placebo), d'azathioprine (12,1 % *versus* 27,7 %) et de mycophénolate de mofétil (10,3 % *versus* 17%). Le rituximab et le mitoxantrone ne pouvaient pas être administrés au cours de l'étude.

Des scores de propension ont été utilisés pour évaluer toute différence sur les caractéristiques à l'inclusion entre les deux groupes, les variables étaient la région le sexe, l'âge au moment de la première administration du médicament, l'utilisation antérieure d'immunosuppresseur, le score EDSS à l'inclusion et l'historique du TAP dans les 24 mois précédant la sélection. Les scores de propension médians étaient de 0,675 pour le groupe ravulizumab et de 0,425 pour le groupe placebo. Les caractéristiques à l'inclusion n'étaient pas similaires entre les deux groupes.

Durée de suivi : à la date de l'analyse principale (15 mars 2022), la durée médiane de suivi était de 73,5 semaines dans le groupe ravulizumab et de 43,1 semaines dans le groupe placebo. A la date de

²² Wingerchuk DM, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;

²³ Wingerchuk DM et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* Jul 2015

l'analyse complémentaire non prévue au protocole (15 juillet 2022), la durée de suivi médiane était de 90,33 semaines dans le groupe ravulizumab.

Résultats sur le critère de jugement principal

Au cours de la période de suivi de traitement (73,5 semaines pour le groupe ravulizumab et de 36 semaines pour le groupe placebo), aucun patient (0/58) du groupe ravulizumab n'a eu de poussée versus 20/47 (42,6 %) patients du groupe contrôle externe placebo de l'étude PREVENT qui ont eu au moins 1 poussée. Ainsi, la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe contrôle externe placebo a été suggérée sur la réduction du risque de poussée au cours de la période de traitement : HR = 0,014 (IC_{95%} = [0,000 ; 0,103] ; p < 0,001).

Les résultats des analyses de sensibilité stratifiées par score de propension et par poids de traitement à probabilité inverse normalisée suggèrent des résultats similaires. A noter, à titre exploratoire, qu'à l'issue de l'analyse complémentaire du 15 juillet 2022 (suivi médian de 90,9 semaines dans le groupe ravulizumab) aucun patient du groupe ravulizumab n'a eu de poussée.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats ont suggéré la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe contrôle externe placebo sur les critères de jugement secondaires suivants :

- Le taux annualisé de poussée : 0 dans le groupe ravulizumab *versus* 0,25 ; IC_{95%} = [NA ; 0,044]), (p < 0,0001). Le taux de 0,25 est issu de la littérature (cohorte NOMADMUS et publications européennes avec des taux variant de 0,2 à 0,63 en fonction des publications).
- La variation cliniquement importante par rapport à l'inclusion de l'HAI : 3,4 % vs 23,4 % ; soit un OR = 0,155 (IC_{95%} = [0,031 ; 0,771] ; p = 0,0228).

Aucune différence n'a été suggérée entre le ravulizumab et le groupe contrôle externe placebo de l'étude PREVENT sur la variation du score EQ-5D par rapport à l'inclusion.

A noter qu'à la demande de l'EMA, une analyse complémentaire plaçant le score EDSS en deuxième critère de l'analyse hiérarchique a également été conduite, aucune différence n'a été suggérée entre le ravulizumab et le groupe contrôle externe placebo de l'étude PREVENT sur ce critère.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée à l'aide de la variation du score d'EQ-5D et du score EQ-5D-EVA. Prenant cependant en compte le caractère ouvert de l'étude CHAMPION-NMOSD aucune conclusion formelle ne peut en être tirée. Les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

3.2.2 Métaanalyse en réseau

L'objectif de cette métaanalyse était de comparer l'efficacité du ravulizumab, de l'eculizumab, de l'inebilizumab et du satralizumab chez les patients adultes atteints de NMOSD des anticorps AQP4.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée le 04/05/2022. Les études incluses devaient soit être des études contrôlées randomisées soit des études observationnelles (cohorte ou séries de cas) incluant au moins 20 patients.

Au total, 48 publications ont été identifiées et ont porté sur les cinq études suivantes qui correspondent aux études pivot de chacun des traitements disponibles dans la NMOSD :

- Etude CHAMPION (ravulizumab) (n = 58),

- Etude N-MOmentum (inebilizumab) (n = 230),
- Etude PREVENT (eculizumab) (n = 143),
- Etudes SAKuraSky (satralizumab) (n = 83) et SAKuraStar (satralizumab) (n = 95).

Afin de prendre en compte les différences en termes d'utilisation de traitement immunosuppresseurs concomitants entre les études et son effet sur le traitement évalué, les analyses ont été stratifiées en fonction de trois types de traitement : monothérapie, association, ± association.

Prenant en compte les nombreuses limites inhérentes à la méthodologie de la comparaison indirecte (courte durée de l'étude N-Momentum, non prise en compte des données au long terme, substitution statistique afin de tenir compte du HR de 0 dans le groupe eculizumab en monothérapie, populations hétérogènes, critères d'inclusion différents entre les études), les résultats de celle-ci ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude CHAMPION (durée de suivi médiane de 90,33 semaines des patients traités par ravulizumab, soit environ 1,7 ans, lors de l'analyse la plus récente) ont été cohérentes avec le profil de tolérance déjà connu de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans ses autres indications. Selon les données du RCP, les effets indésirables les plus fréquents observés avec le ravulizumab sont les céphalées (24,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,4 %), les rhinopharyngites (13,8 %) et diarrhée (11,9 %). Les effets indésirables les plus graves sont les infections à méningocoque (0,6 %), incluant septicémies à méningocoque et les encéphalites méningococques. Deux patients ont développé des infections à méningocoques dans l'étude CHAMPION et ce malgré une vaccination antérieure au *Neisseria meningitidis*, mais en l'absence d'antibioprophylaxie à long terme. A noter qu'en raison des conséquences de cette infection, un des deux patients a arrêté définitivement le traitement.

Le résumé des risques du PGR d'ULTOMIRIS (ravulizumab) (version 4.0 du 30 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Le plan de gestion des risques décrit également 3 mesures additionnelles de réduction des risques : le matériel éducatif à destination des professionnels de santé et des patients, la distribution contrôlée concernant la vaccination préalable ainsi que le rappel annuel de vaccination.

Selon les données du 6^{ème} PSUR couvrant la période du 21 décembre 2018 au 31 décembre 2021, en termes d'exposition au traitement :

- Dans le cadre des études cliniques, en cumulé depuis le 24 juillet 2014 (date de début des études cliniques), 1 535 patients ont été traités par ravulizumab représentant environ, 2449 patients-années.

- Dans le cadre de sa commercialisation, en cumulé depuis le 21 décembre 2018 (date d'AMM aux Etats-Unis), l'exposition globale au ravulizumab représente environ 5734 patients-années.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet

3.5 Modification du parcours de soins

Il s'agit d'un traitement qui s'administre par perfusion intraveineuse toutes les 8 semaines pendant la période d'entretien et qui nécessite une surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques, rénaux, neuromusculaires ou neuro-inflammatoires. La durée minimale de perfusion pour les adultes lors de la période d'entretien est comprise entre 120 et 140 min.

Concernant les autres traitements avec AMM disponibles :

- SOLIRIS (eculizumab), second anti-C5 déjà disponible, est également un traitement à administrer par perfusion intraveineuse mais toutes les deux semaines, avec le même type de surveillance. La durée de perfusion pour les adultes lors de la période d'entretien est comprise entre 25 à 45 min.
- ENSPRYNG (satralizumab), anticorps anti-interleukine 6, s'administre par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.
- UPLIZNA (inébilizumab), anticorps anti-CD19, s'administre par perfusion intraveineuse tous les 6 mois pendant la période d'entretien. La durée de perfusion pour les adultes lors de la période d'entretien est environ de 90 min.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ALXN1210- NMO-317 2021-006075-42	Etude de phase 2/3, multicentrique, en ouvert, contrôlé par placebo (en externe), évaluant l'efficacité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la sécurité du ravulizumab chez les enfants et adolescents atteints de la NMOSD.	Début des inclusions 1 ^{er} trimestre 2023

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'hémoglobinurie Paroxystique Nocturne, le syndrome hémolytique et urémique atypique, les microangiopathies thrombotiques, la dermatomyosite et la néphropathie lupique proliférative ou néphropathie à IgA.

4. Discussion

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, mono-bras en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe contrôle

externe placebo de l'étude PREVENT (NCT01892345) réalisée avec l'eculizumab (SOLIRIS) chez des patients atteints de NMOSD.

Les résultats de cette étude suggèrent la supériorité du ravulizumab par rapport au groupe placebo contrôle externe sur la réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), le taux annualisé de poussées survenues au cours de l'étude et sur la variation cliniquement importante par rapport à l'inclusion de l'indice ambulatoire de Hauser (HAI) chez des patients atteints de NMOSD.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent dans un contexte où 65,5 % des patients du groupe ravulizumab avaient reçu au préalable un traitement de fond antérieur ; on peut notamment regretter selon les lignes suivantes :
 - Pour les patients en 2^{ème} ligne de traitement (en échec des immunosuppresseurs), une comparaison à l'eculizumab était réalisable et aurait été pertinente en l'absence de développement concomitant, d'autant plus que :
 - le bras placebo de l'étude PREVENT (étude pivot de l'eculizumab) a été utilisé pour la comparaison ;
 - le mécanisme d'action de ces deux traitements est similaire ;
 - Pour les patients en 1^{ère} ligne de traitement une comparaison aux traitements de fond hors AMM comme le rituximab recommandée et largement utilisé dans la pratique française (80 % selon la cohorte NOMADMUS), aurait été pertinente ; seuls 36 % des patients du groupe ravulizumab avaient précédemment été traités par le rituximab dans l'étude.
- les limites méthodologiques de la comparaison indirecte versus un groupe placebo externe de l'étude PREVENT réalisée avec l'eculizumab (SOLIRIS)), notamment en raison :
 - des risques de biais de sélection et d'évaluation ainsi qu'en l'absence de contrôle de l'effet placebo de part des schémas d'administration différents ;
 - de l'utilisation de deux groupes non contemporains ;
 - de critères d'inclusions différents en termes de nombre de poussées antérieures
 - de l'hétérogénéité des populations incluses entre les deux groupes sur de nombreuses variables notamment concernant une sévérité plus importante de la maladie, des antécédents de poussées plus fréquents et nombreux, un pourcentage plus important de patients ayant reçu plus de traitements de fond antérieurs et recevant plus de traitements concomitants au cours de l'étude dans le groupe placebo que dans le groupe ravulizumab ;
- l'absence de données robustes sur la variation du score EDSS, permettant d'apprécier l'impact sur l'invalidité, ce critère étant considéré comme exploratoire ;
- l'absence de démonstration de supériorité du ravulizumab versus placebo sur la qualité de vie, ne permettant pas d'apprécier son évolution chez ces patients pour lesquels elle est particulièrement altérée ;

En termes de tolérance, l'utilisation de ce traitement peut être associé à des effets indésirables graves, notamment infectieux. Cependant bien que dans cette indication, le recul sur la tolérance est faible (1,7 ans de suivi médian) sur un faible nombre de patients (n = 58), le profil de tolérance semble cohérent avec celui retrouvé dans d'autres indications pour lequel le suivi est plus long.

Compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sur la morbidité et sur la mortalité par rapport aux traitements disponibles. Un impact supplémentaire sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- de la supériorité du ravulizumab suggérée lors d'une étude monobras en ouvert avec comparaison versus groupe contrôle externe placebo, ayant inclus des patients atteints de forme récurrente de la maladie séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 et ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur pour deux tiers d'entre eux,
- de l'absence de données comparatives :
 - directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique en 1^{ère} intention (hors AMM), notamment le rituximab, ou versus l'eculizumab indiqué en 2^{ème} intention et dont la comparaison était possible en l'absence de développement concomitant,
 - indirectes robustes versus les traitements avec AMM (inébilizumab et satralizumab) indiqués en 2^{ème} intention,

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de fond de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que l'eculizumab et le satralizumab, faute de données comparatives robustes permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.

Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans une telle situation.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu sont les traitements de 2^{ème} intention après échec des immunosuppresseurs : ENSPRYNG (satralizumab) et SOLIRIS (eculizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) est une maladie grave, invalidante, pouvant dans certains cas engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament de fond à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important chez les patients adultes atteints de NMOSD qui sont séropositifs pour les IgG antiaquaporine-4 (AQP4 IgG) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)
 - non établi dans les autres situations de l'AMM.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de fond de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire au même titre que l'eculizumab et le satralizumab, faute de données comparatives robustes permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et la mortalité ;
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins ;

ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS (ravulizumab) est :

- **important dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyérite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ULTOMIRIS (ravulizumab), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients adultes atteints de NMOSD présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude mono-bras en ouvert comparative *versus* groupe contrôle externe placebo ayant suggéré une supériorité du ravulizumab en termes de réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), de taux annualisé de poussées et sur

l'indice d'effort à la marche, avec toutefois de nombreuses limites associées à la méthodologie de cette étude (critères d'inclusion différents entre les deux groupes, hétérogénéité des deux populations, suivi différents, biais de sélection) ;

- de l'absence de bénéfice démontré sur l'invalidité et sur la qualité de vie des patients ;
- du profil de tolérance connu du ravulizumab mais avec toutefois des cas d'infections à méningocoque ayant été rapportés au cours de l'étude concernée ;
- des incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale ;
- des incertitudes sur la stratégie d'utilisation en l'absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab en première intention et l'eculizumab pour lequel une comparaison était possible en l'absence de développement concomitant ;

la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

5.5 Population cible

La population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) correspond aux patients adultes atteints de NMOSD présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

La cohorte NOMADMUS regroupe l'ensemble des patients diagnostiqués en France et compte actuellement 669 patients ayant une NMOSD anti-AQP4+ dont 50 patients âgés de moins de 18 ans (analyse conduite le 06 avril 2022)²⁴.

Par ailleurs, en se basant sur les tests diagnostiques désormais effectués en France devant une symptomatologie évocatrice (environ 100 tests effectués par semaine pour 1 à 2 positifs selon avis d'experts), on peut estimer la population incidente à environ 50 nouveaux patients par an en France²⁵.

Aucune donnée ne permet précisément d'estimer le nombre de patients en échec de traitement de fond immunosuppresseurs.

Ainsi, la population cible est estimée au maximum à 620 patients.

5.6 Demande de données

La Commission demande la mise en place d'une étude post inscription de suivi des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab), afin de disposer d'une part, de données d'usage des patients traités (antécédents, caractéristiques, durée de traitement), et d'autre part, de données d'efficacité (taux de

²⁴ OFSEP. Annual report of the overall population in NOMADMUS cohort. (2022).

²⁵ Avis UPLIZNA de la Commission de Transparence du 19 octobre 2022 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390335/fr/uplizna-inebilizumab-neuromyelite-optique

poussées annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours. Le recours à la cohorte française NOMADMUS devra être envisagé.

La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment dans un **délai maximum de 5 ans**.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que la prise en charge d'ULTOMIRIS (ravulizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP, justifiée au regard du risque d'utilisation d'ULTOMIRIS (ravulizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1^{ère} intention ou chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).

De plus, prenant en compte les cas d'infections à méningocoques ayant été rapportés dans cette indication, la Commission rappelle que la prescription de ULTOMIRIS (ravulizumab) doit être associée à la vaccination contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupe A, C, W, Y et B selon les recommandations vaccinales en vigueur et recommande par ailleurs une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) conformément à l'avis du Haut Conseil de Santé Publique de 2022²⁶.

²⁶ HCSP. Prévention des infections invasives chez des patients traités par médicaments anti-complément. 2022 : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1175>