

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ravulizumab

**ULTOMIRIS 300 mg/3 ml et
1100 mg/11 ml,****solution à diluer pour perfusion****Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023**

- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Enfants, adolescents et adultes
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au maintien du remboursement dans le « traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique ».****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1^{re} intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou chez les patients ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab (SOLIRIS) d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci.

La Commission rappelle qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) ne dispose d'une AMM, ni chez les patients en échec de l'eculizumab, ni chez les enfants pesant moins de 10 kg contrairement à SOLIRIS (eculizumab) qui dispose d'une AMM à partir de 5 kg.

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la fraction C5 du complément qui, du fait de ce mécanisme d'action, augmente la prédisposition du patient aux infections aux bactéries encapsulées, notamment aux infections/septicémies à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Par conséquent, sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque, par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et le vaccin contre les infections invasives à méningocoque de séro-groupe B, et conformément aux recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

La Commission recommande qu'une antibioprophylaxie soit mise en place pour tous les patients devant recevoir le ravulizumab, comme pour l'eculizumab, conformément au PNDS (2021)¹ : antibioprophylaxie au long cours par phénoxyméthylpenicilline à dose complète en 2 prises par jour (ou macrolides en cas d'allergie) dès l'instauration du traitement, à poursuivre durant toute la durée du

¹ Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques), Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Version Février 2021. 2021. p. 63.

	traitement et durant 60 jours après l'arrêt (jusqu'à normalisation du CH50 chez l'enfant). La vaccination de l'entourage proche peut se discuter chez les patients transplantés, pour lesquels une réponse vaccinale faible voire nulle est possible.
Service médical rendu (SMR)	Le SMR est IMPORTANT .
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement, - l'intérêt potentiel, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, mais non démontré, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 kg et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines), - les réponses cliniques obtenues avec le ravulizumab sur un critère de jugement cliniquement pertinent, la réponse complète de la microangiopathie thrombotique (MAT), et le maintien de ces réponses jusqu'à la semaine 104 chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément (60 % de répondeurs l'adulte et 18/20 répondeurs chez les enfants/adolescents), - le maintien des taux de LDH et d'hémoglobine jusqu'à la semaine 104 chez les enfants/adolescents traités par ravulizumab précédemment répondeurs à au moins 3 mois de traitement par l'eculizumab, <p>Mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité du ravulizumab reposant sur deux études cliniques non comparatives et comportant de faibles effectifs, - l'absence de comparaison directe du ravulizumab à l'eculizumab, autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1^{re} intention de référence depuis plus de 10 ans, - les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme qui persistent, <p>la Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) conserve une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.</p>
Population cible	651 patients en 2022 et une population incidente entre environ 20 et 40 nouveaux patients par an.
Demande de données	<p>La Commission réitère sa demande de données complémentaires :</p> <p>la Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif est de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge et le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques, et les traitements antérieurs, - l'évolution clinique des patients : taux de réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et les données de survie,

- la stratégie thérapeutique (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite),
- l'évolution de la qualité de vie.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

Recommandations particulières

Sans objet

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Rappel de la maladie	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Rappel des précédentes évaluations	10
7. Analyse des données disponibles	12
7.1 Efficacité	13
7.2 Tolérance	19
7.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT : Registre international du SHUa	21
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	25
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	28
11. Informations administratives et réglementaires	29

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 – Avril 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation des spécialités ULTOMIRIS 300 mg/30 ml et ULTOMIRIS 1100 mg/11 ml (ravulizumab), solutions à diluer pour perfusion, dans le « **traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab** ».

ULTOMIRIS (ravulizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 25 juin 2020 par procédure européenne centralisée.

Le ravulizumab, comme l'eculizumab (SOLIRIS), est un anticorps monoclonal qui inhibe le facteur C5 du complément et bloque la voie terminale d'activation du complément. Le ravulizumab se distingue de l'eculizumab par des modifications dans la structure de la molécule permettant un allongement de sa demi-vie de 32 à 42 jours, soit quatre fois supérieure à celle de l'eculizumab. Ceci permet d'espacer les perfusions en passant de 2 semaines pour l'eculizumab à 4 à 8 semaines pour le ravulizumab.

Lors de l'examen de la demande d'inscription dans cette indication (avis du 16 juin 2021), la Commission de la transparence a considéré que :

- son service médical rendu était **modéré**,
- cette spécialité n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
- et qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) **par rapport à la prise en charge habituelle** du SHUa, qui comporte SOLIRIS (eculizumab), chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.

Par ailleurs, la Commission avait souhaité **la mise en place d'un registre exhaustif** des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif était de décrire :

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

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

La Commission avait souhaité réévaluer le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de l'avis.

Pour répondre à la demande de la Commission le laboratoire a fourni :

- les données d'efficacité et de tolérance à long terme (104 semaines) des études de phase II ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 ;
- le dernier rapport disponible du registre international SHUa incluant des patients traités par ravulizumab en vie réelle ;
- les données de tolérance du *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) numéro 6 couvrant la période de 1^{er} juillet 2021 au 31 décembre 2021.

Le laboratoire a également fourni :

- une étude rétrospective, observationnelle, réalisée à partir des données de l'assurance maladie aux Etats-Unis (cette étude ne sera pas présentée s'agissant de données étrangères, de plus l'AMM aux Etats-Unis est différente de l'AMM européenne) ;
- une étude des préférences des patients entre ravulizumab et eculizumab réalisée aux Etats-Unis

S'agissant d'études observationnelles ne décrivant pas les pratiques cliniques en France et l'AMM américaine étant différente de l'AMM européennes, ces études ne seront pas décrites.

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).

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) ».

3. Posologie

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

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN et de SHUa :

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

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

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

Tableau 1 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids

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

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

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

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

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée deux semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées selon le schéma posologique en fonction du poids indiqué dans le tableau 2, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Tableau 2 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids pour les patients pédiatriques dont le poids est inférieur à 40 kg

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 10 à < 20	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30	900	2100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40	1200	2700	Toutes les 8 semaines

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

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

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 30 kg. Chez ces patients, la posologie du ravulizumab est basée sur la posologie utilisée chez les patients pédiatriques atteints de SHUa, selon les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) disponibles chez les patients atteints de SHUa ou d'HPN traités par le ravulizumab. »

4. Rappel de la maladie

Description

Le SHUa est une pathologie systémique très rare, sévère, engageant le pronostic vital, et responsable d'une microangiopathie thrombotique (MAT) secondaire, dans 60 % des cas, à une dérégulation de la voie alterne du complément d'origine génétique ou acquise. Son expression clinique est caractérisée par la triade :

- une anémie hémolytique avec présence de schizocytes,
- une thrombocytopénie,
- une atteinte rénale pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

La dérégulation de la voie alterne du complément peut être secondaire à des mutations des gènes de protéines régulatrices de la voie alterne (facteur H [CFH]², facteur I [CFI], MCP3) ou de protéines de la C3 convertase (C3 et facteur B) ou à des anticorps anti-CFH⁴. Cependant, chez environ 40 % des patients, aucune anomalie du complément n'est retrouvée.

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

Les manifestations de la maladie peuvent aussi être extra-rénales (neurologiques, gastrointestinales, cardiovasculaires). Environ 5 % des patients ont une défaillance multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital en raison d'une MAT diffuse, avec une atteinte neurologique (convulsions, coma), une atteinte cardiaque, hépatique, pancréatique, respiratoire et gastrointestinale.

Un épisode de SHUa apparaît généralement de manière aiguë et les rechutes sont fréquentes.

² CFH : anticorps anti-facteur H

³ MCP : protéine cofacteur de membrane

⁴ Fremeaux-Bacchi V et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:554-62.

Le diagnostic de SHUa se fait par élimination des causes connues : un SHU lié à la shiga-toxine produite par *Escherichia coli* (STEC), un purpura thrombocytopénique (PTT) ou un SHU lié à une cause secondaire (induit par les médicaments, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les cancers etc). Le PTT est écarté par un test de l'activité ADAMTS-135 (protéase responsable du clivage du facteur von Willebrand).

Epidémiologie

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

Prise en charge

La prise en charge fait généralement appel à la plasmathérapie (échanges plasmatiques/perfusion de plasma frais congelé), aux inhibiteurs de la fraction C5 du complément et à la dialyse en cas d'insuffisance rénale chronique.

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

La stratégie d'utilisation de ces traitements est différente chez l'adulte et l'enfant. Voir le paragraphe Stratégie thérapeutique pour plus de détail.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1^{re} intention dans le traitement du SHUa chez les patients pesant 10 kg ou plus naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

5.1 Médicaments

Un seul médicament a une AMM en traitement de 1^{re} intention dans le SHUa : SOLIRIS (eculizumab) (voir le tableau ci-après). Il convient de noter que SOLIRIS peut être utilisé chez les enfants à partir de 5 kg.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SOLIRIS (eculizumab) <i>Alexion France</i>	Oui	Traitement des patients atteints de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique).	Inscription (19/09/2012)	Important (ISP faible)	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHU atypique.	Oui

⁵ ADAMTS-13 : « A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13 ».

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

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres traitements du SHUa sont les échanges plasmatiques, les perfusions de plasma frais congelé et la dialyse. Ces thérapeutiques ne peuvent être retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ne sont pas utilisées au même stade de la stratégie (1^{ère} ligne chez l'adulte dans l'attente de confirmation du diagnostic, 2^{ème} intention chez l'enfant après les inhibiteurs de la fraction C5 du complément).

Conclusion

SOLIRIS (eculizumab) est le seul CCP d'ULTOMIRIS (ravulizumab).

6. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2021 (Inscription Collectivités dans l'extension d'indication au traitement du SHU atypique.)
Indication	Traitement du SHU atypique chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.
SMR (libellé)	<p>Le SHU atypique est une maladie génétique très rare se traduisant par une dérégulation de la voie alterne du complément. C'est une pathologie très sévère pouvant entraîner des complications graves au niveau de différents organes du fait de la microangiopathie thrombotique médiée par le complément, en particulier au niveau du rein avec une évolution vers une insuffisance rénale terminale, et engager le pronostic vital à court terme. Le SHU atypique est également responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage.</p> <p>ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion est un médicament à visée curative.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu (cf. chapitre 08.4 résumé & discussion) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la réponse clinique observée sur un critère de jugement clinique pertinent (réponse en termes de microangiopathie thrombotique) jusqu'à 52 semaines dans deux études non comparatives, réalisées l'une, chez l'adulte naïf d'eculizumab, et l'autre, chez l'enfant et l'adolescent naïf d'eculizumab ou ayant des signes de réponse à un traitement par eculizumab d'au moins 3 mois, – d'un profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables peu graves dans leur majorité, <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de comparaison à l'eculizumab, actuellement le traitement de 1^{ère} intention de référence depuis près d'une décennie, – du caractère peu robuste des données (études non comparatives, faibles effectifs, nombre important de déviations majeures au protocole, pas de criblage génétique systématique des patients), – du recours à la dialyse chez 7/56 patients adultes après le début du traitement, parmi lesquels trois nécessitaient toujours une dialyse à la semaine 52, de l'effectif pédiatrique très limité (n = 10) en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) et de l'absence de données chez l'adulte ayant des signes de réponse à un premier traitement par l'eculizumab.

	<p>Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, l'eculizumab (autre inhibiteur du complément).</p> <p>Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.</p> <p>Néanmoins, faute de de comparaison à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci (cf. chapitre 09 Place dans la stratégie thérapeutique).</p> <p>Intérêt de santé publique</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications, – de sa très faible prévalence, – du besoin médical partiellement couvert, – de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié faute de données robustes, comparatives, versus l'eculizumab permettant d'évaluer l'impact supplémentaire du ravulizumab sur la morbi-mortalité, – l'impact potentiel, mais non démontré, sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines), – de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, – ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. <p>Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion est MODERE dans l'indication de l'AMM.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>ULTOMIRIS (ravulizumab), 2^{ème} inhibiteur de la fraction C5 du complément, est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab (SOLIRIS) d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci. La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. ULTOMIRIS (ravulizumab) ne dispose pas d'une AMM chez les enfants pesant moins de 10 kg contrairement à l'eculizumab (SOLIRIS), qui dispose d'une AMM à partir de 5 kg.</p>
<p>ASMR (libellé)</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement, – l'intérêt potentiel, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, mais non démontré, de disposer d'un traitement permettant d'espacer les perfusions comparativement à l'eculizumab (toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines pour les enfants entre 10 et moins de 20 kg, au lieu de toutes les 2 semaines), – la pertinence du critère de jugement principal (critère évaluant la réponse en termes de microangiopathie thrombotique), <p>mais compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de données comparatives directes versus SOLIRIS (eculizumab), autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1^{ère} intention de référence depuis une dizaine d'années, – des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, <p>la Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.</p>
<p>Études demandées</p>	<p>La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge et le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques, et les traitements antérieurs,

- **l'évolution clinique des patients** : taux de réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et les données de survie,
- **la stratégie thérapeutique** (critères d'arrêt de traitement ou de poursuite),
- **l'évolution de la qualité de vie,**

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

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

7. Analyse des données disponibles

L'examen initial d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le SHUa avait reposé sur deux études de phase III non comparatives, d'une durée de 26 semaines (+ phase d'extension de 52 semaines) :

- l'étude ALXN1210-aHUS-311⁶, chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- l'étude ALXN1210-aHUS-312, chez des patients pédiatriques et adolescents, naïfs de traitement par inhibiteur du complément (cohorte 1⁷) ou précédemment traités (cohorte 2⁸) par eculizumab.

Une comparaison indirecte avait également été fournie par le laboratoire, réalisée à partir des données individuelles des patients de ces 2 études et de 3 études pivots réalisées avec l'eculizumab.

Pour répondre à la demande de la Commission le laboratoire a fourni :

- études ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 : les nouvelles données sur les tests génétiques (et anomalies détectées) et les données finales de la phase d'extension (104 semaines) ;
- les données issues du registre international du SHUa incluant les patients traités par ravulizumab ;
- les données de pharmacovigilance actualisées.

Le laboratoire a également fourni deux études observationnelles :

- les données d'une étude rétrospective, observationnelle des données de l'assurance maladie aux Etats-Unis ;
- les résultats d'une étude des préférences des patients entre ravulizumab et eculizumab réalisée aux Etats-Unis.

Ne s'agissant pas d'études observationnelles décrivant les pratiques cliniques en France, ces études ne seront pas détaillées ci-après.

⁶Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. ; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020;97:1287-1296.:1287

⁷ Ariceta, G., Dixon, B. P., Kim, S. H., & Kapur, G.. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020 Dec 8;S0085-2538(20)31418-6

⁸ Tanaka, K., Adams, B., Aris, et al.. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric Nephrology.* 2021;36:889-898

7.1 Efficacité

7.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16 juin 2021)

La demande d'inscription d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement du SHUa chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent avait reposé sur deux études non comparatives :

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

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

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

- la normalisation des paramètres hématologiques :
 - numération plaquettaire ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$)
 - LDH (\leq limite supérieure de la normale de 250 U/l)
- une diminution $\geq 25\%$ de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion, confirmée par 2 mesures consécutives à 4 semaines d'intervalle.

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

Les patients pouvaient ensuite participer à une phase d'extension non comparative pour recevoir le ravulizumab jusqu'à 4,5 années supplémentaires (résultats à la semaine 52 disponibles).

Les patients ayant un déficit familial connu ou acquis en ADAMTS13 (activité $< 5\%$) ou un SHU à STEC tel que démontré par un résultat positif de la PCR de la shiga-toxine ou une culture de bactéries productrices de shiga-toxine étaient exclus de la population d'analyse (ITT modifiée). Il n'y avait pas de test génétique systématique.

Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

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

Chez des adultes atteints de SHUa naïfs d'inhibiteur du complément (l'étude ALXN1210-aHUS-311) :

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

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

A noter qu'après 26 semaines de traitement, 17/29 (58,6 %) patients dialysés à l'inclusion avaient pu arrêter la dialyse ; 20/27 patients non dialysés à l'inclusion n'avaient pas nécessité de dialyse sur cette même période. A l'inverse, 7 patients ont commencé la dialyse après le début du traitement, dont 3 nécessitaient toujours une dialyse après 52 semaines. Cependant, deux patients ayant débuté leur dialyse 4 et 5 jours après l'instauration du traitement, ils ont été comptabilisés comme patients dialysés à l'inclusion, par conséquent, seuls 5 patients ont débuté une dialyse après la mise sous traitement par ravulizumab. Il convient de préciser que ces patients avaient tous une insuffisance rénale de grade 4 ou 5 à l'inclusion.

Chez des enfants et adolescents atteints de SHUa naïfs d'inhibiteur du complément ou précédemment traités (étude ALXN1210-aHUS-312) :

– Cohorte 1 – naïfs d'inhibiteur du complément (n = 20⁹)

Après 26 semaines de traitement, 15/20 patients (75,0 % ; IC_{95%} = [50,9 ; 91,3]) ont obtenu une réponse complète en termes de MAT. Le délai de réponse médian était de 30 jours.

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

Après 52 semaines de phase d'extension, une réponse complète en termes de MAT a été observée chez 18/20 patients (90,0 % ; IC_{95%} = [68,8 ; 98,9]) soit 3 patients en plus par rapport aux 15 ayant atteint une réponse complète pendant la période d'évaluation initiale. A noter que sur les 6 patients dialysés à l'inclusion, 4 ont pu arrêter la dialyse pendant les 36 premiers jours de traitement ; les autres patients ont arrêté la dialyse à J183.

– Cohorte 2 – précédemment traités et répondeurs à l'eculizumab (n = 10)

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

À la fin de la période d'évaluation initiale, sur les dix patients analysés, sept patients n'ont eu aucun changement de stade de d'insuffisance rénale, deux patients ont vu leur état s'aggraver de stade 1 au stade 2 et un patient a vu son état s'aggraver du stade 1 au stade 3a, de manière transitoire. Après 52 semaines de phase d'extension, aucun des 10 patients n'était dialysé.

Discussion

La Commission avait relativisé la qualité de la démonstration du fait :

- de la réalisation uniquement d'études de phase III non comparatives ;
- de l'absence de comparaison directe à l'eculizumab alors qu'elle était possible et avait été réalisée dans le cadre du développement clinique dans l'HPN (voir la discussion sur les nouvelles données fournies) ;
- de l'absence de données en relais de l'eculizumab chez l'adulte ayant des signes de réponse à l'eculizumab contrairement à l'enfant ;

⁹ Population d'analyse : patients ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant au moins une mesure après l'inclusion, et remplissant le critère d'inclusion 2c et ne satisfaisant pas aux 2 1^{er} critères de non-inclusion [patients avec déficience familiale ou acquise en ADAMTS13 (activité < 5 %) et SHU à shigatoxine d'E. Coli confirmé].

Critère d'inclusion 2c : Taux de créatinine sérique pendant la période de screening :

- ≥ à la valeur correspondant au 97,5e pour l'âge
- les patients ayant besoin d'une dialyse pour une atteinte rénale aiguë étaient également éligibles

- d'un nombre important de déviations majeures au protocole et l'absence de criblage génétique systématique (seuls 66 % avait des données génétiques) (voir les données complémentaires ci-après) ;
- des incertitudes sur le bénéfice clinique, en particulier dans la population adulte dans la mesure où 7 patients parmi les 27 non dialysés à l'inclusion ont été mis sous dialyse après le début du traitement, dont 3 étaient toujours dialysés à 52 semaines (voir les précisions fournies dans les nouvelles données) ;

La Commission avait noté que le ravulizumab n'était indiqué chez l'enfant qu'à partir d'un poids de 10 kg alors que l'eculizumab peut être utilisé à partir de 5 kg.

Elle avait considéré que l'intérêt du schéma posologique d'ULTOMIRIS (ravulizumab) permettant une diminution des perfusions en termes d'impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie des patients n'était pas démontré.

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

7.1.2 Nouvelles données d'efficacité relatives aux études ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312

7.1.2.1 Nouvelles données sur les tests génétiques (et anomalies détectées)

La Commission avait relativisé la qualité de la démonstration du fait notamment de l'absence de criblage génétique systématique dans les deux études. Il convient de noter qu'un criblage génétique n'était pas fait systématiquement à l'inclusion mais était prévu au protocole, tout en laissant la possibilité d'une réalisation du test à distance de l'inclusion. Des mesures ont été mises en place par le laboratoire pour obtenir ces données en demandant aux investigateurs de réaliser les tests génétiques complémentaires.

Étude ALXN1210-aHUS-311 (adultes naïfs d'inhibiteur du complément) :

Parmi les 56 adultes inclus, des informations génétiques sont à présent disponibles chez 45 patients (80 %). Une anomalie du complément (variant pathogène, variant probablement pathogène ou auto-anticorps CFH) a été détectée chez 14 patients (31 %), tandis qu'aucun variant pathogène ou d'auto-anticorps CFH n'a été détectée chez 31 patients (69 %).

Étude ALXN1210-aHUS-312 (enfants et adolescents) :

- **Cohorte 1 (patients naïfs d'inhibiteur du complément) :** parmi les 18 enfants inclus, des informations génétiques sont disponibles à présent pour 14 enfants (78 %). Trois patients supplémentaires ont été identifiés comme porteurs de variants pathogènes dans des gènes impliqués dans la pathogenèse du SHUa (facteur de complément B [CFB], MCP/CD46 et complément C3), ce qui porte le nombre total de patients porteurs de variants pathogènes à 5 sur 14.
- **Cohorte 2 (patients précédemment répondeurs à l'eculizumab) :** parmi les 10 patients inclus, 3 patients supplémentaires ont été identifiés comme porteurs d'une anomalie du complément (facteur du complément B[CFB], MCP/CD46 et fraction C3 du complément), soit un total de 5/9 patients testés.

7.1.2.2 Données à la semaine 104 semaines de la phase d'extension

Étude ALXN1210-aHUS-311 (adultes naïfs d'inhibiteur du complément) :

- **Réponse complète de la MAT**

La réponse obtenue à la semaine 52 en termes de réponse complète de la MAT a été maintenue jusqu'à la semaine 104 : 34/56 patients (60,7 % ; IC_{95%} = [47,0 % ; 74,4 %])

Décomposition de la réponse en termes de MAT par critère :

- Normalisation de la numération plaquettaire : 48/56 patients (85,7 % ; IC_{95%} = [75,7 ; 95,8]) ;
- Normalisation du taux de LDH : 49/56 patients (87,5 % ; IC_{95%} = [77,9 ; 97,1]), soit 2 patients en plus par rapport au nombre de patients ayant eu une normalisation avant la semaine 52
- Réduction de 25 % de la créatinine sérique : 35/56 patients (62,5 % ; IC_{95%} = [48,9 ; 76,1]).

- **Hémoglobininémie**

De plus, 48/56 patients (85,7 % IC_{95%} = [75,7 ; 95,8]) ont obtenu une réponse (augmentation de l'hémoglobine de ≥ 2 g/dl par rapport à l'inclusion) soit 3 patients en plus par rapport à la semaine 52.

- **Fonction rénale et besoins en dialyse**

Les paramètres rénaux à la semaine 104 en termes de DFG et de pourcentage de patients ayant une amélioration de l'insuffisance rénale chronique sont restés stables par rapport aux résultats à la semaine 52.

Parmi les patients dialysés à l'inclusion (défini comme ayant débuté la dialyse avant ou dans les 5 jours après l'instauration du traitement : 29/56 patients, soit 51,8 %), le pourcentage de patients ayant arrêté la dialyse est resté stable au cours du temps :

- J183 : 16 patients sur 24 (66,7 %) ;
- J351 : 16 patients sur 23 (69,6 %) ;
- J743 : 12 patients sur 18 (66,7 %).

Parmi les patients non dialysés à l'inclusion (27/56 patients, soit 48,2 %), 7 patients ont débuté une dialyse après instauration du traitement au cours des 52 premières semaines de traitement parmi lesquels, un patient est décédé. Parmi ces 7 patients, 1 patient a débuté la dialyse après 4 jours de traitement, 1 autre patient après 5 jours de traitement, ces deux patients ont été considérés comme dialysés à l'inclusion. Le nombre de patients ayant débuté une dialyse après l'instauration du ravulizumab est resté stable au cours du temps soit 4 patients, sans nouveau patient jusqu'à J743.

La fonction rénale des 7 patients était détériorée à l'inclusion avec 5 patients sur 7 ayant un stade d'IRC de 5 et les 2 autres oscillant entre un stade 4 et 5 au cours de l'étude. Le DFG_e à l'inclusion était inférieur à 25 ml/min.1,73 m² pour l'ensemble d'entre eux. A l'exception du patient qui est décédé, l'ensemble de ces patients ont répondu aux critères hématologiques (normalisation de la numération plaquettaire et normalisation du taux de LDH).

Étude ALXN1210-aHUS-312 (enfants et adolescents) :

- **Résultats de la cohorte 1 (patients naïfs d'inhibiteur du complément, n = 20)**

- **Réponse complète de la MAT**

La réponse obtenue à la semaine 52 en termes de réponse complète de la MAT a été maintenue jusqu'à la semaine 104 avec 3 patients supplémentaires obtenant une réponse complète de la MAT : 18/20 patients (90,0 % ; IC_{95%} = [68,3 % ; 98,8 %])

Décomposition de la réponse en termes de MAT par critère :

- Normalisation de la numération plaquettaire : 19/20 patients (95,0 % ; IC_{95%} = [75,1 ; 99,9]) ;
- Normalisation du taux de LDH : 19/20 patients (95,0 % ; IC_{95%} = [75,1 ; 99,9]) ;
- Réduction de 25 % de la créatinine sérique : 18/20 patients (90,0 % ; IC_{95%} = [68,3 ; 98,8]).

- **Hémoglobinémie**

Le nombre de patient ayant obtenu une réponse (augmentation de l'hémoglobine de ≥ 20 g/l par rapport à l'inclusion) est resté stable entre la semaine 52 et la semaine 104 : 19/20 patients (95,0 % ; IC_{95%} = [75,1 ; 99,9]).

- **Fonction rénale et besoins en dialyse**

Les paramètres rénaux sont restés stables entre la semaine 26 et la semaine 104, pour les 16 patients dont les données étaient disponibles à 2 ans.

Aucun des 20 patient n'a été mis sous dialyse entre la semaine 26 et la semaine 104.

– **Résultats de la cohorte 2 (patients précédemment répondeurs à l'eculizumab, n = 10)**

- **Paramètres hématologiques (plaquettes, LDH, hémoglobine)**

Les taux de LDH et d'hémoglobine sont restés stables avec, à la semaine 104 :

- Taux moyen de LDH (ET) : 194,90 (\pm 49,411) U/L vs 206,00 (\pm 26,153) U/L à la semaine 52 ;
- Taux moyen d'hémoglobine : 137,56 (\pm 12,381) g/L vs 130,67 (\pm 11,930) g/L à la semaine 52.

A la semaine 104, une diminution de la numération plaquettaire a été observée, avec un nombre de plaquettes de 137,56 (\pm 12,381) $\times 10^9$ /L en moyenne vs 238,33 (\pm 112,571) $\times 10^9$ /L à la semaine 52.

- **Paramètres rénaux**

Le DFGe moyen était de 92,20 ml/min/1,73 m² ;

Par rapport à l'inclusion, 4 patients n'ont eu aucun changement de stade de l'IR, 4 patients ont vu leur état s'aggraver de stade 1 au stade 2, un patient du stade 1 au stade 3a et un patient du stade 3a au stade 3b.

A la semaine 104, aucun des 10 patients n'était dialysé (aucun changement par rapport aux évaluations précédentes).

7.1.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les deux études ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*¹⁰). Il convient de noter que les données chez l'enfant ne sont pas exploitables dans la mesure où l'échelle FACIT-fatigue n'est pas adaptée aux enfants de moins de 7 ans.

Ces données non comparative et le caractère subjectif du critère de jugement conduisent à considérer ces données comme exploratoires, à interpréter avec prudence.

¹⁰ FACIT-Fatigue : score de qualité de vie en 13 items cotés de 0 à 4 points soit un score total de 0 à 52. Une augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie et une variation ≥ 3 points représente une amélioration cliniquement pertinente.

Étude ALXN1210-aHUS-311 (adultes) : données de qualité de vie à long terme (104 semaines)

Le score FACIT-Fatigue moyen était de :

- à l'inclusion (n = 51) : 24,03 (\pm 15,28) points ;
- à la semaine 26 (n = 48) : 42,85 (\pm 8,80) points ;
- à la semaine 104 (n = 36) : 42,64 (\pm 9,63).

7.1.4 Mentions du RCP relatives à la durée de traitement et aux conditions d'interruption du traitement

– Rubrique Posologie et mode d'administration

Dans le SHUa, un traitement par le ravulizumab visant à faire disparaître les manifestations de microangiopathie thrombotique (MAT) doit se poursuivre pendant une durée minimale de 6 mois. Au-delà de cette période, la durée du traitement doit être envisagée individuellement pour chaque patient.

Les patients présentant un risque plus élevé de récurrence de MAT selon l'avis du professionnel de santé consulté (ou si cela s'avère cliniquement justifié) peuvent nécessiter un traitement chronique (voir rubrique 4.4).

– Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Il n'existe aucune donnée spécifique concernant l'interruption du traitement par le ravulizumab. Dans une étude observationnelle prospective à long terme, l'interruption du traitement par inhibiteur de la protéine C5 du complément (eculizumab) a entraîné un taux 13,5 fois supérieur de récurrence de MAT et a montré une tendance à la baisse de la fonction rénale par rapport aux patients ayant poursuivi le traitement. Si les patients doivent interrompre le traitement par le ravulizumab, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme de MAT et ce, de manière continue. Toutefois, le suivi peut s'avérer insuffisant pour prédire ou prévenir des complications de MAT sévères. Après l'interruption du traitement, les complications de MAT peuvent être identifiées si l'un des critères suivants est observé :

1. au moins deux des résultats d'analyses biologiques suivants observés simultanément :
 - diminution du nombre de plaquettes de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par le ravulizumab ;
 - augmentation du taux de créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur de référence ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab ;
 - ou augmentation du taux de LDH sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab (les résultats doivent être confirmés par une deuxième mesure) ;
2. l'un des symptômes de MAT suivants : modifications de l'état mental ou convulsions ou autres manifestations extrarénales de MAT, notamment : anomalies cardiovasculaires, péricardite, symptômes gastro-intestinaux / diarrhée ; ou thrombose. En cas de survenue de complications de MAT après l'interruption du traitement par le ravulizumab, il convient d'envisager la reprise du traitement par le ravulizumab, en commençant par la dose de charge et la dose d'entretien (voir rubrique 4.2 du RCP). »

7.2 Tolérance

Etudes cliniques (données à la semaine 104)

– Etude ALXN1210-aHUS-311 (adultes naïfs d'inhibiteur du complément, n = 56)

L'événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté a été la céphalée (n = 23 ; 39,7 %). Les autres EI rapportés chez > 20 % des patients ont été de la diarrhée (n = 20 ; 34,5 %), des nausées (n = 17 ; 29,3 %), des vomissements (n = 17 ; 29,3 %), des arthralgies (n = 16 ; 27,6 %), de l'hypertension (n = 14 ; 24,1 %), de la dyspnée (n = 12 ; 20,7 %) et de la fièvre (n = 12 ; 20,7 %).

Les EI considérés comme liés au ravulizumab par l'investigateur ont concerné 21 patients (36,2 %). Les plus fréquemment ont été la céphalée et l'arthralgie (n = 3 ; 5,2 %, chacun). Les EI suivants ont été rapportés par 2 patients (3,4 %) : éruptions cutanées, prurit, lymphopénie, nausées, vomissements, douleur abdominale supérieure, augmentation des Alanine-Amino-Transférase (ALAT), augmentation des gamma-GT, réaction liée à la perfusion et douleurs dans les extrémités.

Trente-six patients (62,1 %) ont rapporté 120 EI graves. La majorité de ces EI graves (84) ont été rapportés avant la semaine 52 (et déjà analysés). Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été une pneumonie (5 patients chacun ; 8,6 %), de l'hypertension et une insuffisance rénale chronique terminale (3 patients chacun ; 5,2 %).

Aucune infection à méningocoques n'a été rapportée.

Aucun décès supplémentaire n'a été rapporté être la semaine 52 et la semaine 104 (les 4 cas rapportés au cours de la période initiale n'ont pas été considéré comme liés au traitement).

– Etude ALXN1210-aHUS-312

• Cohorte 1 (patients naïfs de d'inhibiteur du complément, n = 20)

L'EI rapporté le plus fréquemment a été la fièvre (13 patients, 54,2 %) qui était de grade 1 ou 2. Les autres événements rapportés par 5 patients (20,8 %) ou plus ont été des douleurs abdominales, une toux, des vomissements, de l'hypertension, des céphalées, une diarrhée, des vomissements, de la constipation, une rhinopharyngite et une ecchymose.

Douze patients (50,0 %) ont rapporté des EI considérés comme liés au ravulizumab par l'investigateur, soit 2 patients de plus par rapport à la semaine 52. À l'exception de l'hypertension et de la fièvre, survenues chacune chez 2 patients, aucun EI considéré comme lié au ravulizumab, n'est survenu chez plus d'un patient.

Des EI graves ont été rapportés chez 16 (66,7 %) patients, soit 2 patients de plus par rapport à la semaine 52. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été de la fièvre (4 patients, 16,7 %), de la diarrhée (3 patients, 12,5 %), des gastro-entérites virales (2 patients, 8,3 %), et des douleurs abdominales (2 patients, 8,3 %).

Aucune infection à méningocoque n'a été rapportée.

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

• Cohorte 2 (patients précédemment répondeurs à l'éculizumab, n = 10)

L'EI rapporté le plus fréquemment a été une infection des voies respiratoires supérieures (4 patients, 40,0 %) qui était de grade 1 à 3. Les autres EI rapportés par 3 patients (30,0 %) ou plus ont été une pharyngite et des douleurs oropharyngées.

Aucun EI considéré comme lié au traitement et aucun EI grave n'ont été rapportés après la semaine 52 et jusqu'à la semaine 104.

Aucune infection à méningocoque et aucun décès n'ont été rapportés au cours de l'étude.

Registre international du SHUa (voir chapitre 7.3)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, 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 essais cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque (voir rubrique 4.4). »

Effets indésirables d'intérêt :

– Infection/septicémie à méningocoque

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

– Immunogénicité

Tout traitement par une protéine thérapeutique peut induire une réponse immunitaire. Dans les études réalisées chez des patients atteints d'HPN (n = 261), dans l'étude chez les 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. Ces anticorps anti-médicament étaient de nature transitoire, de faible titre et n'étaient pas corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables.

Les nouvelles données de tolérance à long terme (104 semaines) des études ALXN1210-aHUS-311 chez l'adulte et ALXN1210-aHUS-312 chez l'enfant et l'adolescent sont conformes au profil de tolérance précédemment établi. Aucun décès et aucune infection à méningocoque ne sont survenus au cours de ces études.

Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du 6^e PBRER d'ULTOMIRIS (ravulizumab) couvrant la période du 01/07/2021 au 31/12/2021. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ULTOMIRIS (ravulizumab) (version 3.0 du 31/08/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infection à méningocoque
Risques importants potentiels	– Hémolyse sévère consécutive à une interruption de traitement chez les patients atteints d'HPN – Complications sévères de MAT consécutive 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

7.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT : Registre international du SHUa

7.3.1 Objectif et méthode

Cette étude observationnelle, internationale, prospective avait pour objectif d'évaluer et caractériser la prise en charge des patients atteints de SHU atypique. Le registre est actif depuis 2012. Depuis le 16 janvier 2020, l'amendement au protocole n°6 permet d'inclure les patients traités par ravulizumab et les données présentées sont celles issues de la dernière analyse prévue au 11 avril 2022.

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de SHU atypique selon les critères suivants :

- diagnostic clinique du SHU atypique.
- avec ou sans anomalie génétique identifiée du facteur de régulation du complément ou anticorps anti-facteur de complément.
- ADAMTS-13 > 5 % (si le test est effectué).

À la date du 11 avril 2022, 41 patients du registre international SHUa avaient reçu un traitement par ravulizumab. Parmi eux, 37 patients étaient précédemment traités par l'eculizumab et 4 n'ont jamais été traités par l'eculizumab (naïfs de tout traitement par inhibiteur de C5). Trente patients étaient adultes et 11 pédiatriques. Aucun patient français traité par ravulizumab n'a été inclus dans ce registre.

7.3.2 Données relatives aux patients adultes (n = 30)

7.3.2.1 Caractéristiques des patients

Parmi les 30 patients adultes inclus traités par ravulizumab, 27 avaient été précédemment traités par eculizumab et 3 étaient naïfs d'eculizumab. Ils étaient âgés de 41,7 ans en moyenne.

Avant l'instauration du ravulizumab, 40,0 % des patients adultes avaient reçu une greffe rénale, 63,3 % avaient déjà été sous dialyse, 33,3 % avaient une insuffisance rénale. Au niveau hématologique, 60,0 % des patients adultes avaient déjà eu un échange/ une perfusion plasmatique, 40,0 % une transfusion et 33,3 % avaient une hypertension.

Le score FACIT-Fatigue médian à l'instauration du ravulizumab était de 40,46 sur un total maximal de 52 (les scores les plus élevés correspondent à une moindre fatigue).

Les mutations pathogènes les plus fréquemment observées étaient les mutations du facteur H du complément (36,8 %), les mutations du complément C3 (16,7 %), la présence d'anticorps anti-facteur H (15,0 %) et les mutations du facteur I du complément (15,0 %).

La majorité des patients (55,6 %) recevait la dose d'entretien du ravulizumab de 3 300 mg, qui est la dose recommandée pour les patients avec un poids ≥ 60 à < 100 kg. Considérant, le poids médian de 62 kg des patients adultes suivis dans le registre, la dose prescrite de ravulizumab était réalisée en conformité au RCP.

A la date du 11 avril 2022, la durée médiane de traitement par ravulizumab était de 1 an chez les patients précédemment traités par l'eculizumab. La durée moyenne entre le diagnostic de SHUa et l'instauration du ravulizumab était de 8,7 ans.

Deux patients ont arrêté le traitement par ravulizumab, l'un pour événement indésirable, l'autre selon la décision du médecin (sans précision).

7.3.2.2 Résultats après 1 an de suivi

Efficacité

Après instauration du traitement par ravulizumab, qui correspond à une période d'environ 1 an en médiane [min-max : 0,08-4,23], 1/30 patient adulte a eu une greffe de rein, 2/30 étaient sous dialyse, 4/30 ont eu au moins une transfusion et 1/30 a eu un échange ou une perfusion plasmatique.

Après environ 1 an de traitement par ravulizumab, un maintien de la réponse hématologique et rénale a été observé chez les patients adultes précédemment traités par l'eculizumab.

Pour les 3 patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément, à l'exception du taux d'hémoglobine qui a augmenté de 17,98 % par rapport à l'inclusion, les autres paramètres biologiques à l'inclusion n'étaient pas disponibles. Ainsi, les variations par rapport à l'inclusion n'ont pas été calculées.

Tolérance

Durant la période de suivi, 6 EI graves au total ont été observés chez 4 patients adultes. Il s'agissait d'une gastro-entérite, d'un mélanome malin et d'une infection. Ces événements ont été résolus à la date de l'analyse. Une infiltration pulmonaire a également été observée, cet événement n'a pas été résolu à la date de l'analyse. Un patient est décédé des suites d'une thrombose cérébrale. Aucun de ces EI graves n'a été imputé au ravulizumab.

7.3.3 Données relatives à la population pédiatrique (n = 11)

7.3.3.1 Caractéristiques des patients

Parmi les 11 patients pédiatriques inclus dans le registre et ayant reçu du ravulizumab, 10 étaient précédemment traités par de l'eculizumab et 1 était naïf de traitement par inhibiteur du complément. Près de la moitié des patients pédiatriques était des garçons (54,5 %), de 11 ans en moyenne à l'instauration du ravulizumab.

Le diagnostic du SHUa des patients pédiatriques avait été établi en moyenne à l'âge de 4 ans et demi. A l'instauration du ravulizumab, 18,2 % des enfants avaient reçu une greffe rénale, 36,4 % avaient déjà été sous dialyse, 18,2 % avaient une insuffisance rénale. Au niveau hématologique, 90,9 % des patients pédiatriques avaient déjà eu une transfusion, 36,4 % un échange ou une perfusion plasmatique, et 18,2 % avaient une hypertension. Le score FACIT-Fatigue médian était de 50,50 sur un total maximal de 52.

Les mutations pathogènes les plus fréquemment observées chez les enfants étaient les mutations du facteur H du complément (42,9 %) et la présence d'anticorps anti-facteur H (33,3 %).

7.3.3.2 Résultats après 1 an de suivi

Efficacité

Au gel de la base, la durée médiane de suivi des enfants était de 1 an et demi. Parmi les 10 enfants pour lesquels le traitement par eculizumab a été remplacé par le ravulizumab, seul 1 enfant a arrêté le

ravulizumab par décision du médecin. Aucun enfant n'a arrêté le traitement par ravulizumab pour cause d'inefficacité.

Après instauration du traitement par ravulizumab, aucun enfant n'a eu de symptôme de MAT, de greffe de rein, de dialyse ou de thrombose. Le seul enfant naïf d'eculizumab a reçu une transfusion.

Le maintien de l'efficacité chez les enfants traités par ravulizumab a été observé chez ceux qui avaient précédemment reçu de l'eculizumab. Les paramètres biologiques de l'enfant naïf n'étaient pas disponibles à l'inclusion, les variations par rapport à l'inclusion n'ont donc pas été calculées.

Tolérance

Durant la période de suivi, aucun EI grave n'a été observé chez les enfants.

7.4 Résumé & discussion

Lors du 1^{er} examen d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement du SHUa, la Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu était modéré, compte tenu :

- du faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité basée sur deux études de phase II non comparatives sur de faibles effectifs, alors qu'une comparaison directe avec l'eculizumab était possible,
- du nombre important de déviations majeures au protocole,
- de l'absence de criblage génétique systématique à l'inclusion,
- de l'absence de données chez l'adulte en relais de l'eculizumab chez des patients ayant des signes de réponse à l'eculizumab.

Par ailleurs, la Commission avait souhaité **la mise en place d'un registre exhaustif** des patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab) en France dont l'objectif serait de décrire :

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

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

La Commission avait souhaité réévaluer le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de l'avis.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni :

- les données d'efficacité et de tolérance à long terme (104 semaines) et des données complémentaires sur les tests génétiques (et anomalies détectées) des études de phase III non comparatives ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 ;
- le dernier rapport disponible du Registre International SHUa incluant des patients traités par ravulizumab en vie réelle ;
- les données de tolérance du *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) numéro 6 couvrant la période de 1^{er} juillet 2021 au 31 décembre 2021.

Deux autres études observationnelles américaines n'ont pas été prises en compte.

Les nouvelles données d'efficacité des études ALXN1210-aHUS-311 et ALXN1210-aHUS-312 ont montré le maintien jusqu'à la semaine 104, chez l'adulte comme dans la population pédiatrique, des réponses cliniques sur la réponse complète de la MAT, les paramètres hématologiques, rénaux. Une amélioration de la qualité de vie s'est également maintenue au cours du temps chez l'adulte avec une variation de +17 points du score FACIT-Fatigue. Les résultats obtenus dans la population pédiatrique (enfants à partir de 10 kg et adolescents) ne sont pas exploitables dans la mesure où cette échelle n'est pas adaptée aux enfants de moins de 7 ans.

Des informations complémentaires ont été fournies sur les tests génétiques qui pouvaient être réalisés à distance de l'inclusion compte tenu de l'urgence de la mise sous traitement. Les données sont maintenant disponibles pour :

- 45/56 (80 %) adultes parmi lesquels, 14 (31 %) avaient anomalie du complément,
- 14/18 (78 %) enfants de la cohorte 1 (naïfs d'inhibiteur du complément) parmi lesquels, 5 (35 %) avaient une anomalie du complément,
- 9/10 (90 %) enfants de la cohorte 2 (précédemment répondeurs à l'eculizumab) parmi lesquels, 5 (56 %) avaient une anomalie génétique.

Les données du registre international du SHUa ont montré après un an de traitement en médiane chez l'adulte et 1,5 ans en médiane chez l'enfant, un maintien des réponses hématologiques et rénales chez les adultes et les enfants précédemment traités par eculizumab. Les paramètres biologiques du patient pédiatrique naïf n'étaient pas disponibles à l'inclusion, les variations par rapport à l'inclusion n'ont pas été calculées. Toutefois, peu de patients (41 patients adultes et enfants français) ont été inclus pour lesquels on dispose de données avec un faible recul. Aucun patient français n'a été inclus dans le registre, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'étant actuellement pas disponible en France (avis favorable au remboursement mais non inscrit sur la liste en sus).

Les nouvelles données d'efficacité n'ont pas permis de disposer :

- d'une étude de comparaison directe à l'eculizumab, toutefois, la mise en place d'une étude de non-infériorité l'eculizumab est difficilement réalisable compte tenu de la rareté de la maladie et de son hétérogénéité ;
- de données sur la possibilité d'arrêt du traitement, possible dans certaines conditions, en particulier en fonction des données génétiques : des données du registre international du SHUa sont attendues, notamment en ce qui concerne les patients français ;
- de données chez les adultes déjà répondeurs à l'eculizumab.

Par ailleurs, les effectifs de patients traités par ravulizumab sont encore faibles avec seulement 41 patients supplémentaires dans le registre international (patients non français).

Les nouvelles données de tolérance ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance du ravulizumab précédemment établi marqué principalement par diarrhée, nausées, rhinopharyngites et céphalées. Aucun cas d'infection à méningocoque n'a été rapporté avec le ravulizumab chez l'enfant comme chez l'adulte. Toutefois, on ne dispose pas de données sur un effectif important de patients et de données à long terme. Les infections à méningocoque restent un risque important identifié dans le PGR et les risques importants potentiels sont l'hémolyse sévère consécutive à une interruption de traitement chez les patients atteints d'HPN, les complications sévères de MAT consécutive à une interruption de traitement chez les patients atteints de SHUa, l'immunogénicité, les infections sévères et les tumeurs et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN.

7.5 Programme d'études

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

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Registre International SHUa Référence HAS : EPI 425	Etude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle, collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints de Syndrome Hémolytique Urémique Atypique	2026 pour les patients français

7.5.2 Dans d'autres indications

Des développements cliniques sont en cours dans l'HPN, la myasthénie acquise généralisée, les microangiopathies thrombotiques post-greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH), Microangiopathies thrombotiques médiées par le Complément (MAT-CM), le lupus néphrétique et les néphropathies à IgA et la dermatoyosite.

7.5.3 Autres dosages, formes et présentations

Une présentation d'ULTOMIRIS administrée par voie SC est cours de développement dans l'HPN.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge initiale diffère chez l'adulte et l'enfant¹¹ :

Chez l'adulte : étant donné la fréquence importante de PTT dans les cas de MAT et des SHU secondaires à une infection à la shiga-toxine produite par *Escherichia coli* (STEC), un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention, tant que le diagnostic demeure incertain. Dès lors que le diagnostic de SHUa est confirmé, le patient est mis sous inhibiteurs de la fraction C5 du complément (eculizumab ou ravulizumab). Le ravulizumab peut être utilisé d'emblée ou chez des patients ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. En cas d'histoire familiale de SHUa ou d'arguments étiologiques en faveur d'un SHUa, un traitement par inhibiteurs de la fraction C5 du complément peut être utilisé d'emblée.

Chez l'enfant : les inhibiteurs de la fraction C5 du complément (eculizumab ou ravulizumab) sont les traitements de première ligne vu la rareté des diagnostics différentiels hormis le SHU à STEC. Le ravulizumab peut être utilisé chez les enfants pesant ≥ 10 kg, d'emblée ou chez des patients ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. La plasmathérapie n'est pas envisagée, en général, en première intention en raison des difficultés techniques liés aux voies d'abord et aux risques infectieux. Ce type de traitement ne sera proposé qu'en cas d'indisponibilité de l'eculizumab et du ravulizumab ou dans le cas particulier du nouveau-né.

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

¹¹ Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques), Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Version Février 2021. 2021. p. 63.

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

Place d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission sur la place du ravulizumab dans la stratégie thérapeutique :

ULTOMIRIS (ravulizumab), 2^e inhibiteur de la fraction C5 du complément, est un médicament de 1^{re} intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab (SOLIRIS) d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci.

La Commission rappelle qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) ne dispose d'une AMM, ni chez les patients en échec de l'eculizumab, ni chez les enfants pesant moins de 10 kg, contrairement à SOLIRIS (eculizumab) qui dispose d'une AMM à partir de 5 kg.

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la fraction C5 du complément qui, du fait de ce mécanisme d'action, augmente la prédisposition du patient aux infections aux bactéries encapsulées, notamment aux infections/septicémies à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Par conséquent, sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque, par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et le vaccin contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, et conformément aux recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

La Commission recommande qu'une antibioprophylaxie soit mise en place pour tous les patients devant recevoir le ravulizumab comme pour l'eculizumab, conformément au PNDS (2021) : antibioprophylaxie au long cours par phénoxyéthylpénicilline à dose complète en 2 prises par jour (ou macrolides en cas d'allergie) dès l'instauration du traitement, à poursuivre durant toute la durée du traitement et durant 60 jours après l'arrêt (jusqu'à normalisation du CH50 chez l'enfant). La vaccination de l'entourage proche peut se discuter chez les patients transplantés, pour lesquels une réponse vaccinale faible voire nulle est possible.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté (voir notamment le § 7.1.4 du présent avis concernant les mentions du RCP relatives à la durée de traitement et aux conditions d'interruption du traitement).

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) doit être respecté.

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

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) est une maladie très rare, de cause génétique ou acquise, se traduisant dans 60 % des cas par une absence de régulation de la voie alterne du complément. C'est une pathologie très sévère pouvant entraîner des complications graves au niveau de différents organes du fait de la microangiopathie thrombotique

médiée par le complément, en particulier au niveau du rein avec une évolution vers une insuffisance rénale terminale. Le SHUa peut engager le pronostic vital à court terme. Il est également responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage.

- ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion, est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un médicament de 1^{re} intention dans la prise en charge du SHUa chez l'adulte et l'enfant pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci (cf. chapitre 08 Place dans la stratégie thérapeutique).
- Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, l'eculizumab (autre inhibiteur du complément).

→ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

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

ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ULTOMIRIS 300 mg/3 ml et 1100 mg/11 ml (ravulizumab), solutions à diluer pour perfusion, devient important dans l'indication de l'AMM

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

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

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

- les réponses cliniques obtenues avec le ravulizumab sur un critère de jugement cliniquement pertinent, la réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique (MAT), et le maintien de ces réponses jusqu'à la semaine 104, chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément (60 % de répondeurs l'adulte et 18/20 patients répondeurs chez les enfants/adolescents),
- le maintien des taux de LDH et d'hémoglobine jusqu'à la semaine 104 chez les enfants/adolescents traités par ravulizumab précédemment répondeurs à au moins 3 mois de traitement par l'eculizumab,

mais considérant :

- le faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité du ravulizumab reposant sur deux études cliniques non comparatives et comportant de faibles effectifs,
- l'absence de comparaison directe du ravulizumab à l'eculizumab, autre inhibiteur de la fraction C5 du complément considéré comme le traitement de 1^{re} intention de référence depuis plus de 10 ans,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme qui persistent,

La Commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) conserve une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), qui comporte SOLIRIS (eculizumab), chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois.

9.3 Population cible

La prévalence du SHU atypique a été estimée en Europe à environ 1/100 000 par l'agence européenne du médicament dans le cadre de l'attribution du statut de médicament orphelin à eculizumab⁸. Selon les données mentionnées dans l'avis de la Commission de la Transparence pour ULTOMIRIS, « les données recueillies par le laboratoire d'immunologie biologique de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), laboratoire de référence pour l'étude du complément ont permis de préciser l'estimation du nombre de patients atteints de SHU atypique en France. D'après les données recueillies par ce laboratoire :

- 515 patients atteints de SHUa étaient connus en France à la fin de l'année 2018, comparés à 375 patients (215 adultes, 160 enfants) à la fin de l'année 2012,
- et un diagnostic de 34 nouveaux cas de SHUa chaque année en moyenne (compris entre 22 et 44 sur les années de 2010 à 2018). »¹

La population des patients atteints de SHUa peut donc être estimée à $515 + (4 \times 34) = 651$ patients en 2022 et la population incidente entre environ 20 et 40 nouveaux patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demandes de données

La Commission réitère sa demande de données complémentaires :

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

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

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 juillet 2022. Date d'examen : 8 mars 2023. Date d'adoption : 22 mars 2023. Date d'audition du laboratoire : 26 avril 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Contribution de l'association AIRG France
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ULTOMIRIS 300 mg/3 ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 550 823 8 5) ULTOMIRIS 1100 mg/11 ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 11 ml (CIP : 34009 550 823 7 8)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/07/2019 Extension d'indication dans le syndrome hémolytique et urémique atypique : 25/06/2020. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne.
Code ATC	L04AA43

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