

INDICATIONS AMM
EMA - RCP Ultomiris®

- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes¹ :**
 - 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.

AMM européenne

Avis HAS/CT

Agrément aux collectivités

Inscription liste en sus

- 02/07/2019 (300mg/30mL) ; 18/11/2020 (300mg/3mL et 1100mg/11mL)
- 16/09/2020 (300mg/30mL) ; 07/07/2021 (300mg/3mL et 1100mg/11mL) ; 12/06/2024 (radiation 300mg/30mL)
- 08/03/2022
- 08/03/2022

SMR important, ASMR IV (mineure) (ASMR V pour les compléments de gamme) par rapport à Soliris (eculizumab)

Place dans la stratégie thérapeutique : médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients atteints d'HPN naïfs d'inhibiteurs du complément ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois (N.B : pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab).

Pertinence scientifique :

► Etude NCT02946463 (*Lee JW et al*) de phase 3, multicentrique, contrôlée versus eculizumab randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, de non-infériorité du ravulizumab (n=125 ; dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines pendant 26 semaines) par rapport à l'eculizumab (n=121 ; dose d'induction de 600 mg à J1, J8, J15 et J22, suivie d'une dose d'entretien de 900 mg à J29 puis toutes les 2 semaines pendant un total de 26 semaines). Après 26 semaines de traitement, le ravulizumab a été non inférieur à l'eculizumab pour les deux co-critères principaux d'évaluation (population PP) :

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

► Etude NCT03056040 (*Kulasekararaj AG et al*) de phase 3, multicentrique, contrôlée versus eculizumab, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, de non-infériorité du ravulizumab (n=98 ; dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines pendant un total de 26 semaines) par rapport à l'eculizumab (n=97 ; poursuite à la dose d'entretien de 900 toutes les 2 semaines pendant un total de 26 semaines) chez les patients adultes avec une HPN cliniquement stables sous eculizumab après un traitement d'au moins 6 mois. Après 26 semaines de traitement, le ravulizumab a été non inférieur à l'eculizumab sur le critère principal qui était l'hémolyse, mesurée par la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion : variation de -0,93% dans le groupe ravulizumab versus +8,66% dans le groupe eculizumab, soit une différence absolue entre les deux traitements de - 9,58% ; IC95% [-20,23 ; 1,06] (population PP).

► **PNDS relatif aux Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles** (version 01/03/2023 – Centre de référence Aplasie Médullaire, MaRIH). « *Le ravulizumab (Ultomiris®) peut être utilisé chez les patients naïfs ou chez les patients sous eculizumab. Les indications à débiter un traitement spécifique (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :*

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,
- une thrombose artérielle ou veineuse
- un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant »

¹ A noter : HAS/Refus de l'AAP à la spécialité DANICOPAN (Voydeya®) en association au ravulizumab ou à l'eculizumab dans l'HPN. Une AMM a par ailleurs été attribuée dans cette indication (voir partie « Indications AMM miroir » plus bas.

- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques ≥ 10 kg :**
 - 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.

AMM européenne	■ 01/09/2021 (300mg/30mL ; 300mg/3mL et 1100mg/11mL)
Avis HAS/CT	■ 29/06/2022 (300mg/3mL et 1100mg/11mL)
Agrément aux collectivités	■ JO 19/02/2023 (300mg/3mL et 1100mg/11mL)
Inscription liste en sus	■ JO 19/02/2023 (300mg/3mL et 1100mg/11mL)

SMR important, ASMR IV (mineure) par rapport à Soliris® (eculizumab)

Place dans la stratégie thérapeutique : médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients pédiatriques ≥ 10 kg atteints d'HPN naïfs d'inhibiteurs du complément ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois (N.B : pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab).

Pertinence scientifique :

Les données cliniques d'ULTOMIRIS (ravulizumab) spécifiquement recueillies chez les enfants et les adolescents ayant une HPN sont **très limitées** et reposent sur l'étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ALXN1210-PNH-304.

► Etude pédiatrique (ALXN1210-PNH-304) de phase III multicentrique, non comparative, en ouvert, monobras menée chez des enfants et adolescents (9 à 17 ans) atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément (cohorte 1 / n=5) ou préalablement traités par l'eculizumab (cohorte 2 / n=8). Les patients ont reçu une dose de charge de ravulizumab à J1, suivie d'un traitement d'entretien administré à J15, puis toutes les 8 semaines chez les patients pesant ≥ 20 kg ou toutes les 4 semaines chez les patients pesant < 20 kg. Pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines, la variation relative moyenne du taux de LDH par rapport à l'inclusion était de -47,91 % le jour 183 dans la cohorte de patients naïfs d'inhibiteur du complément et le taux est resté stable dans la cohorte de patients préalablement traités par l'eculizumab. 60% des patients naïfs d'inhibiteur du complément (3/5) et 75 % des patients préalablement traités par l'eculizumab (6/8) respectivement avaient obtenu une stabilisation de l'hémoglobine à la semaine 26. L'absence de recours à la transfusion a été rapportée chez 84,6 % des patients (11/13) pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines. Conclusion : cette étude a montré que le ravulizumab, administré selon un schéma posologique en fonction du poids, a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab.

► **PNDS relatif aux Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles** (version 01/03/2023 – Centre de référence Aplasie Médullaire, MaRIH). «Le ravulizumab (Ultomiris®) peut être utilisé chez les **patients naïfs ou chez les patients sous eculizumab**. Les indications à débiter un traitement spécifique (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,
- une thrombose artérielle ou veineuse
- un clone HPN important ($>50\%$) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant »

- **Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes** présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4)

AMM européenne	■ 05/05/2023 – refus AAP (HAS / 27/07/2023)
Avis HAS/CT	■ 06/09/2023
Agrément aux collectivités	■ 23/04/2024 uniquement chez les patients « en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) »
Inscription liste en sus	■ 23/04/2024 uniquement chez les patients « en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) »

SMR important, ASMR V uniquement chez les patients **en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)**. SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM.

Pertinence scientifique :

► **Etude ALXN1210-NMO-307** : internationale, en ouvert, menée chez 58 patients adultes atteints de NMOSD ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-AQP4, qui avaient présenté au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la période de sélection et qui avaient un score ≤ 7 sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'à la 1^{ère} poussée survenant pendant l'étude, confirmée par un comité d'évaluation indépendant. Pendant la période de traitement principale, il n'a pas été observé de poussée confirmée chez les patients traités par le ravulizumab. Pendant le suivi d'une durée médiane de 90,93 semaines, aucun des patients traités par le ravulizumab n'a présenté de poussée. Les résultats du critère d'évaluation principal, l'absence de poussées, étaient concordants chez les patients traités par le ravulizumab avec ou sans traitement immunosuppresseur concomitant.

N.B : Le ravulizumab n'a pas été étudié dans le traitement aigu des poussées chez les patients atteints de NMOSD.

- **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)** chez les patients adultes et pédiatriques 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.

AMM européenne

■ 25/06/2020

Avis HAS/CT

■ 16/06/2021 (300mg/30ml) ; 07/07/2021 (300mg/3mL et 1100mg/11mL) ;
12/06/2024 (radiation 300mg/30mL)

Agrément aux collectivités

■ 08/03/2022 ; 23/04/2024

Inscription liste en sus

■ 23/04/2024

SMR modéré, ASMR V (pas d'amélioration) par rapport à Soliris (eculizumab).

Place dans la stratégie thérapeutique : médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge du SHUa chez les patients ≥ 10 kg. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci (N.B : pas d'AMM chez les patients en cas d'échec de l'eculizumab ; pas d'AMM chez les patients < 10 kg contrairement à l'eculizumab qui dispose d'une AMM à partir de 5kg).

Pertinence scientifique :

N.B : Il s'agit d'études non comparatives, aussi, les résultats présentés ci-après n'ont qu'une valeur descriptive et doivent être interprétés avec prudence.

► **Etude ALXN1210-aHUS-311** de phase III, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes naïfs (n=56) de traitement par inhibiteur du complément pour corriger la MAT [réponse complète de la MAT définie comme le pourcentage de patients ayant une normalisation des paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de LDH) et une amélioration de la fonction rénale (diminution ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport à l'inclusion)]. Après 26 semaines de traitement, 30/56 patients (53,6 % ; IC95% = [39,6 ; 67,5]) ont obtenu une réponse complète en terme 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 terme de MAT a été observée chez 34/56 patients (60,7 % ; IC95% = [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.

► **Etude ALXN1210-aHUS-312** de phase III, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité du ravulizumab chez des enfants et adolescents naïfs de traitement par inhibiteur (cohorte 1, n=18) ou précédemment traités pour corriger la MAT par eculizumab et avec une preuve clinique de la réponse à l'eculizumab (cohorte 2, n=10).

-Cohorte 1 : après 26 semaines de traitement, 14/18 patients (77,8 % ; IC95% = [52,4 ; 93,6]) ont obtenu une réponse complète en terme de MAT. Le délai de réponse médian était de 30 jours. Un patient n'a répondu à aucun des trois critères de la réponse complète. Après 52 semaines de phase d'extension, une réponse complète en terme de MAT a été observée chez 17/18 patients (94,4 % ; IC95% = [72,7 ; 99,9]) soit 3 patients en plus par rapport aux 18 ayant atteint une réponse complète pendant la période d'évaluation initiale.

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

► **HAS/PNDS relatif au SHU** [Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques) sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH] (02/2021)

- **Myasthénie acquise généralisée (MAG)** chez les patients **adultes** présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach), en association au traitement standard

AMM européenne ■ 21/09/2022

Cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une Autorisation d'accès Précoce (AAP, décision HAS du 19/05/2022) avec le libellé d'indication suivant : « *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)* »

Avis HAS/CT ■ 18/03/2023

→ **SMR important, ASMR IV** (mineure) en addition au traitement standard, **incluant les immunosuppresseurs de 1^{ère} ligne**, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques **excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus avec AMM** (Soliris® (eculizumab) et Vyvgart® (efgartimod alfa)).

→ **SMR INSUFFISANT** dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Agrément aux collectivités ■ 23/04/2024 uniquement « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de MAG et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques* »

Inscription liste en sus ■ 23/04/2024 uniquement « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de MAG et présentant des anticorps aRACH restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne et plus avec AMM (Soliris® [eculizumab] et Vyvgart® [efgartimod alfa])* »

Pertinence scientifique :

▶ Etude pivot ALXN1210-MG-306 de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, en double aveugle

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au ravulizumab. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de ravulizumab à ce jour.

Concernant la prise en charge de ravulizumab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, janvier 2024)

- Traitement des **patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle**, en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab (AMM miroir Voydeya®)

AMM européenne ■ **Voydeya®** : 19/04/2024

Pour rappel, HAS/Refus de l'AAP à la spécialité danicopan dans l'indication « en association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine ≤ 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois. » (Décision n°2023.0469/DC/SEM du 14 décembre 2023 du collège de la HAS portant refus de la demande d'AAP de la spécialité DANICOPAN)

Avis HAS/CT ■ **Voydeya®** : NON

Agrément aux collectivités ■ **Voydeya®** : NON

Inscription liste en sus ■ **Voydeya®** : NON

Références

Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Gutierrez EO, Piatek CI, Szer J, Risitano A, Nakao S, Bachman E, Shafner L, Damokosh AI, Ortiz S, Röth A, Peffault de Latour R. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019 Feb 7;133(6):540-549. doi: 10.1182/blood-2018-09-876805. Epub 2018 Dec 3.

Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019 Feb 7;133(6):530-539. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136. Epub 2018 Dec 3.

Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 23;3:CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.

Gäckler A, Schönemarck U, Dobronravov V, La Manna G, Denker A, Liu P, Vinogradova M, Yoon SS, Praga M. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. BMC Nephrol. 2021 Jan 6;22(1):5. doi: 10.1186/s12882-020-02190-0. Erratum in: BMC Nephrol. 2021 Feb 2;22(1):49.

Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):889-898. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2020 Dec 9;.