



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

ravulizumab

ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'eculizumab (SOLIRIS).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes

sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription.

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2020¹. De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)², la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

¹ Le calendrier des vaccinations 2020 est consultable sur le site du Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.

² Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 juillet 2014 « Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par eculizumab (SOLIRIS 300 mg solution à diluer pour perfusion) ». Consultable sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>ULTOMIRIS est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie - chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel après 26 semaines de traitement, sans démonstration d'une supériorité, dans deux études en ouvert, - la pertinence des critères de jugement évalués, mais l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thromboemboliques, principale cause de décès des patients, - le profil de tolérance comparable à celui de l'eculizumab observé dans les études disponibles, - l'amélioration attendue des conditions de soin du fait des modalités d'administration des perfusions permettant d'en diminuer la fréquence en comparaison à l'eculizumab (toutes les 8 semaines pour le ravulizumab versus toutes les deux semaines pour l'eculizumab), <p>la commission de la Transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
ISP	ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ULTOMIRIS (ravulizumab) est un nouvel inhibiteur du complément qui a démontré une efficacité non-inférieure à celle de SOLIRIS (eculizumab) en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel, aussi bien chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qu'en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.</p> <p>Il n'y a à ce jour aucun bénéfice démontré d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) en termes d'efficacité ou de tolérance, notamment sur le risque de survenue d'événements thromboemboliques, cause majeure de décès dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.</p> <p>Ce nouveau médicament présente l'avantage d'un schéma d'administration plus espacé que celui de SOLIRIS (eculizumab), avec une perfusion toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s) pour ravulizumab et durée de 25 à 45 minutes pour eculizumab). Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec ULTOMIRIS (ravulizumab) en comparaison à SOLIRIS (eculizumab), bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïfs d'inhibiteur du complément, - ou en relais de l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

	<p>La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab.</p> <p>Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2020³. De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)⁴, la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).</p>
Population cible	La population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) peut être estimée à 650 patients au maximum.

³ Le calendrier des vaccinations 2020 est consultable sur le site du Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.

⁴ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 juillet 2014 « Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par eculizumab (SOLIRIS 300 mg solution à diluer pour perfusion) ». Consultable sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'ULTOMIRIS (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :

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

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur du complément C5.

ULTOMIRIS (ravulizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 2 juillet 2019, par procédure centralisée.

Un seul médicament est actuellement remboursé dans l'HPN, l'eculizumab (SOLIRIS), également un inhibiteur du complément⁵. A la différence du ravulizumab (ULTOMIRIS), l'eculizumab (SOLIRIS) est également indiqué en pédiatrie⁶, mais remboursé uniquement chez les patients adultes ayant un antécédent de transfusions, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription ni chez l'enfant atteint d'HPN, ni chez les adultes atteints d'HPN sans antécédent de transfusions⁷.

Ces spécialités se distinguent par ailleurs par leur schéma posologique : les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (perfusion d'une durée de 25 à 45 minutes chez l'adulte) versus toutes les 8 semaines pour le ravulizumab (perfusion d'une durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s)).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ULTOMIRIS est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :

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

Extension d'AMM obtenue le 25 juin 2020 ne faisant pas l'objet de la demande d'inscription⁸ :

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.

⁵ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.

⁶ « SOLIRIS est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels. »

⁷ En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'eculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015).

⁸ Indication non encore évaluée par la commission de la Transparence.

03 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.

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN :

Le schéma posologique recommandé chez les patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'HPN 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. Les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 8 semaines, en commençant 2 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 au ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée 2 semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées toutes les 8 semaines, en commençant 2 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)
≥ 40 à < 60	2 400	3 000
≥ 60 à < 100	2 700	3 300
≥ 100	3 000	3 600

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 40 kg.

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).

Populations particulières

Sujets âgés (> 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'HPN 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

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez les enfants atteints d'HPN âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible ».

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée entre 1/70 000 et 1/80 000 habitants en Europe.

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

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

La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier les jeunes adultes. Les manifestations cliniques sont variables et incluent une anémie hémolytique, des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopenie. Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie peut se traduire par des urines foncées durant la nuit et le matin (environ 25 % des cas) et, dans certains cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels que, entre autres, une infection banale, une vaccination, une intervention chirurgicale ou certains antibiotiques. Une aplasie médullaire peut précéder, accompagner ou secondairement compliquer la maladie (40-50 % des cas).

Les principales causes de décès chez les patients avec une HPN sont les évènements thromboemboliques et l'insuffisance rénale. Sans traitement, 25% des patients HPN décédaient dans les 10 ans selon le registre de la Société Française d'Hématologie portant sur 454 patients entre 1950 et 2005¹⁵. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évalué à 10% à 15 ans.

La prise en charge des patients comprend actuellement l'eculizumab (SOLIRIS) pour prévenir l'hémolyse, les transfusions sanguines et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas

⁹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version Juillet 2019.

¹⁰ Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3699-709.

¹¹ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017. 27(1): p. 53-54.

¹² Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018. 94(1): p. 23-48.

¹³ Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.

¹⁴ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

¹⁵ De Latour, R.P., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3099-106.

d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants. L'eculizumab, inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions¹⁶. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription⁷.

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

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

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

05.1 Médicaments

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

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que SOLIRIS (eculizumab) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ULTOMIRIS (ravulizumab) chez les patients adultes sans antécédent de transfusion car il dispose d'une AMM dans cette population. Néanmoins, il n'est pas remboursé dans cette population, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription (absence d'évaluation par la CT)¹⁷.

¹⁷ SOLIRIS (eculizumab) a obtenu l'AMM chez les adultes sans antécédent de transfusions et en pédiatrie en mars 2015. Néanmoins le laboratoire n'a pas déposé de demande d'inscription dans ces populations (indications non remboursables). Cf. avis de la Commission du 7 septembre 2016 prenant acte de ces modifications.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non, en attente de dépôt de dossier	-
Belgique	Non, en attente de dépôt de dossier	-
Espagne	Non, en attente de dépôt de dossier	-
Italie	En cours	-
Etats-Unis	Oui	AMM

Aux Etats-Unis, l'AMM est la suivante : « *ULTOMIRIS is a complement inhibitor indicated for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)* ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ULTOMORIS (ravulizumab) dans le traitement de l'HPN chez l'adulte repose sur deux études de phase III contrôlées, randomisées, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité puis la supériorité du ravulizumab *versus* eculizumab après 26 semaines de traitement :

- L'étude PNH-301, chez des patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- L'étude PNH-302, chez des patients cliniquement stables sous eculizumab (SOLIRIS) depuis au moins 6 mois.

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une étude visant à évaluer la préférence des patients et des médecins entre l'eculizumab et le ravulizumab chez des patients inclus dans la phase de suivi de l'étude PNH-302 (« *A Substudy to Evaluate Patient Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* »).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude chez les patients naïfs de traitement (PNH-301)

Référence	Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. <i>Blood</i> . 2019;133(6):530-539.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02946463
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du ravulizumab (ULTOMIRIS) par rapport à l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients adultes avec une HPN naïfs de traitement par tout type d'inhibiteur du complément.
Type d'étude	Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée versus eculizumab randomisée, en ouvert, en groupe parallèles. Randomisation stratifiée sur les antécédents de transfusions (0, 1 à 14, ou > 14 unités de concentré érythrocytaire dans l'année précédant la première dose de traitement de l'étude) et le taux de LDH lors de la phase d'éligibilité (entre 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou $\geq 3 \times$ LSN), formant ainsi 6 groupes de stratification.
Date et durée de l'étude	Premier patient traité : 20 décembre 2016 Dernier patient ayant terminé la période d'évaluation principale : 25 janvier 2018 La phase d'extension était en cours à la date de dépôt du dossier. Etude conduite dans 123 centres dans 25 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients adultes (≥ 18 ans)- Diagnostic d'HPN documenté et confirmé par l'évaluation des globules rouges et globules blancs par cytométrie en flux à haute sensibilité, avec une taille du clone HPN monocyttaire ou granulocytaire $\geq 5\%$- Présence d'au moins 1 signe ou symptôme lié à l'HPN au cours des 3 mois précédant la phase d'éligibilité : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, anémie (hémoglobine < 10 g/dL), antécédent d'événement vasculaire majeur, dysphagie, ou dysfonction érectile, antécédent de transfusion en raison de l'HPN- Taux de LDH $\geq 1,5$ LSN lors de la phase d'éligibilité- Vaccination contre les infections à méningocoque au cours des 3 ans précédant le début de l'étude ou lors de l'initiation de l'étude
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Traitement antérieur ou en cours par un inhibiteur du complément- Taux de plaquettes $< 30\ 000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) lors de la phase d'éligibilité- Taux absolu de neutrophiles $< 500/\mu\text{L}$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) lors de la phase d'éligibilité- Antécédent de greffe de moelle osseuse- Poids < 40 kg lors de la phase d'éligibilité

- Antécédent d'infection à N. meningitidis, ou d'infection inexpliquée récurrente
- Infection systémique active bactérienne, virale ou fongique au cours des 14 jours précédant la première administration du traitement de l'étude
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au cours des 7 jours précédant la première administration du traitement de l'étude
- Infection par le VIH
- Antécédent de pathologie maligne au cours des 5 ans précédant la phase d'éligibilité (à l'exception des cancers de la peau hors mélanome ou carcinome in situ du col de l'utérus ayant été traités et sans signe de récurrence)
- Conditions médicales instables (ischémie du myocarde, saignements gastro-intestinaux actifs, insuffisance cardiaque congestive sévère, besoin anticipé d'une chirurgie majeure dans les 6 mois suivant la randomisation, coexistence d'une anémie chronique non liée à l'HPN) qui conduirait le patient à ne pas être en mesure de respecter les exigences du protocole.

- L'étude comprenait 3 périodes successives :
- Une phase d'éligibilité de 4 semaines ;
 - Une randomisation suivie d'une période de traitement de 26 semaines (correspondant à la période d'évaluation principale) ;
 - Une phase d'extension jusqu'à 2 ans.

La randomisation (1:1) dans les 2 groupes de traitement était stratifiée selon :

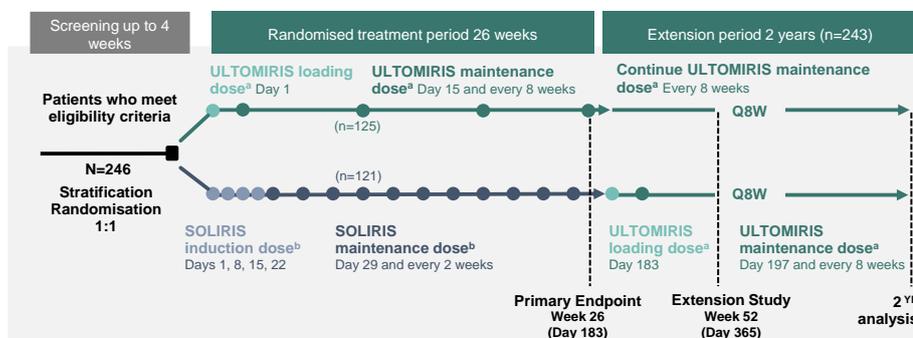
- les antécédents de transfusions (0, 1 à 14, ou > 14 unités de concentré érythrocytaire dans l'année précédant la première dose de traitement de l'étude) ;
- et le taux de LDH lors de la phase d'éligibilité (entre 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou $\geq 3 \times \text{LSN}$) ;

formant ainsi 6 sous-groupes de stratification.
L'inclusion des patients n'ayant jamais été transfusés au cours de la dernière année était limitée à 20%.

Le schéma de l'étude est présenté ci-après.

Schéma de l'étude

Figure 1. Schéma de l'étude PNH-301



Le taux d'hémoglobine était évalué avant la randomisation et au cours des 5 jours précédant l'administration de la première dose du traitement de l'étude à J1 (laboratoire central ou local). Si les résultats indiquaient un taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion selon le protocole (i.e. ≤ 9 g/dL avec des signes ou des symptômes de sévérité suffisante pour justifier une transfusion, ou ≤ 7 g/dL quels que soient les signes cliniques ou les symptômes), alors le patient était transfusé pour atteindre un taux d'hémoglobine au-dessus du seuil spécifié dans le protocole afin d'être éligible à la randomisation. Le taux d'hémoglobine post-transfusionnel était de nouveau mesuré afin de confirmer qu'il était supérieur au seuil spécifié dans le protocole.

Une visite pour le suivi et la mesure des paramètres biologiques était prévue toutes les deux semaines durant la phase d'entretien.

A la fin de la période d'évaluation principale, l'ensemble des patients avait la possibilité d'entrer dans une phase d'extension pour recevoir un traitement par ravulizumab pendant une période de 2 ans ou jusqu'à la date d'obtention de l'AMM.

	<p><u>Argumentaire du laboratoire pour le schéma en ouvert</u> : « <i>Etant donné qu'il s'agit d'une étude contrôlée avec deux traitements présentant des posologies et des schémas thérapeutiques différents, et afin de permettre une administration des doses adéquates pour chaque patient et une minimisation du nombre de perfusions requises, le design en ouvert était justifié. La standardisation du recours à la transfusion et le caractère objectif de la mesure des LDH (les deux critères principaux d'évaluation) permettaient de s'assurer de la réalité des résultats observés malgré un schéma en ouvert.</i> »</p>												
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe ULTOMIRIS (ravulizumab) : dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines pendant un total de 26 semaines ; la dose est fonction du poids du patient (cf. tableau ci-après). <p style="text-align: center;">Tableau 1. Etude PNH-301 : posologie de ravulizumab</p> <table border="1" data-bbox="544 600 1355 741"> <thead> <tr> <th>Poids</th> <th>Dose de charge (J1)</th> <th>Dose d'entretien (J15, 71, 127)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 40 et < 60 kg</td> <td>2 400 mg</td> <td>3 000 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 et < 100 kg</td> <td>2 700 mg</td> <td>3 300 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 100 kg</td> <td>3 000 mg</td> <td>3 600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe SOLIRIS (eculizumab) : 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. <p>Les traitements étaient administrés par perfusion intraveineuse.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : les médicaments concomitants étaient définis comme ceux reçus par le patient dès la première perfusion du médicament à l'étude et jusqu'à 56 jours après la dernière dose du médicament à l'étude du patient. L'administration d'un inhibiteur du complément autre que celui à l'étude était interdite.</p>	Poids	Dose de charge (J1)	Dose d'entretien (J15, 71, 127)	≥ 40 et < 60 kg	2 400 mg	3 000 mg	≥ 60 et < 100 kg	2 700 mg	3 300 mg	≥ 100 kg	3 000 mg	3 600 mg
Poids	Dose de charge (J1)	Dose d'entretien (J15, 71, 127)											
≥ 40 et < 60 kg	2 400 mg	3 000 mg											
≥ 60 et < 100 kg	2 700 mg	3 300 mg											
≥ 100 kg	3 000 mg	3 600 mg											
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Co-critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de recours à la transfusion, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole jusqu'à la semaine 26 (J183) ; Une transfusion d'unités de concentré érythrocytaire devait être administrée lorsqu'un patient présentait l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine ≤ 9 g/dL avec des signes ou des symptômes de sévérité suffisante pour justifier une transfusion ; - Taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dL quels que soient les signes cliniques ou les symptômes. - Hémolyse, mesurée par la normalisation du taux de LDH entre J29* (début des doses d'entretien) et J183 <p>L'analyse principale était réalisée sur la population FAS. Une analyse de sensibilité était prévue sur la population PP.</p>												
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement hiérarchisés (10 analyses) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation (%) du taux de LDH à J183 (semaine 26) par rapport à l'inclusion ; 2. Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue sur le <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) (version 4)</i> entre l'inclusion et J183 (semaine 26) ; 3. Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent, défini par l'apparition ou l'aggravation d'au moins un symptôme ou signe d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, anémie, événement vasculaire majeur¹⁸ (<i>major adverse vascular event</i>)) 												

¹⁸ Défini par les événements suivants : thrombose veineuse profonde/thrombophlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, angor instable, thrombose veineuse rénale, occlusion vasculaire périphérique aiguë, thrombose de la veine portale ou hépatique (syndrome Budd-Chiari), thrombose ou infarctus de la veine mésentérique/viscérale, thrombose ou infarctus de l'artère mésentérique/viscérale, AVC/occlusion cérébrale artérielle, occlusion veineuse cérébrale, thrombose artérielle rénale, gangrène, amputation, thrombose cutanée, autre (à spécifier).

[MAVE]) tel que thrombose, dysphagie, ou dysfonction érectile) associée à une augmentation du taux de LDH $\geq 2 \times$ LSN après avoir observé une réduction du taux de LDH $< 1,5 \times$ LSN sous traitement ;

4. **Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine**, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion et en l'absence de transfusion jusqu'à J183.

Si la non-infériorité était établie pour ces 4 premiers critères, la supériorité était testée pour les 6 critères suivants de la hiérarchie :

5. **Proportion de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent** ;
 6. **Variation (%) du taux de LDH** à J183 par rapport à l'inclusion ;
 7. **Hémolyse mesurée directement par la LDH-N** du 29^{ème} au 183^{ème} jour ;
 8. **Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue** sur le FACIT entre l'inclusion et J183 ;
 9. **Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine** ;
 10. **Absence de recours à la transfusion.**

Autres critères de jugement secondaires (exploratoires) :

- Variation de la qualité de vie selon l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC (version 3) ;
- Délai jusqu'à la première normalisation du taux de LDH ;
- Nombre total d'unités de globules rouges transfusés ;
- Modification des manifestations cliniques de l'HPN (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, douleur thoracique, dysphagie et dysfonction érectile) ;
- Pourcentage de patients présentant un événement vasculaire majeur.

Il était prévu d'inclure un total de 214 patients (107 dans chaque groupe). Le calcul de la taille de l'échantillon a pris en compte les éléments suivants :

Paramètres	Normalisation du taux de LDH	Absence de recours à une transfusion
Puissance	80%	80%
Erreur de type I	0,025 unilatéral	0,025 unilatéral
Seuil de NI	0,39 ^a	-20% ^b
Ratio pour l'allocation	1:1	1:1
Réponse moyenne sous eculizumab	0,42 ^c	0,57 ^d
Ecart-type de la réponse sous eculizumab	NA	NA
Différence estimée entre les traitements	1	0
Estimation de la taille de l'échantillon	142	193
Estimation de la taille de l'échantillon prenant en compte 10% de perdus de vue	158	214

Taille de l'échantillon

^a sur la base de l'OR ^b sur la base d'une différence de taux ^c Taux de réponse de l'étude TRIUMPH ajustés sur la LDH à l'inclusion ^d Taux de réponse du registre international PNH global ajusté sur les antécédents de transfusion. NI : non-infériorité.

Pour le co-critère principal de la normalisation du taux de LDH, en utilisant un seuil de non-infériorité basé sur le bénéfice relatif d'eculizumab par rapport au placebo de 0,39, avec un risque d'erreur de type I unilatéral de 2,5%, un minimum de 142 patients devait être inclus pour avoir une puissance de 80% afin de démontrer la non-infériorité du ravulizumab (ULTOMIRIS) par rapport à l'eculizumab (SOLIRIS). Le seuil de NI a été déterminé sur la base de l'étude TRIUMPH, une étude randomisée ayant évalué eculizumab vs placebo chez les patients atteints d'HPN.

Pour le co-critère principal de l'absence de recours à la transfusion, en utilisant une marge de NI de -20% et un risque d'erreur de type I unilatéral de 2,5%, un minimum de 193 patients devait être inclus pour avoir une puissance de 80% pour démontrer la NI entre les 2 groupes. Le seuil de NI a été déterminé sur la base du registre HPN du laboratoire ALEXION chez les patients traités par eculizumab après 2012.

Méthode d'analyse des résultats

Analyse des co-critères de jugement principaux

La non-infériorité (NI) était démontrée si après 26 semaines de traitement :

1. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère d'absence de recours à la transfusion était supérieure à -20%,
2. **et** la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'OR sur le critère de la normalisation du taux de LDH était supérieure à 0,39

Pour conclure à la NI du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab, la NI devait être démontrée pour les deux co-critères principaux.

La différence entre les deux groupes en termes de pourcentage de patients avec une absence de recours à la transfusion et son IC95% ont été calculés en utilisant la méthode de Newcombe stratifiée. Cette différence a été calculée en utilisant une combinaison pondérée des différences entre les groupes de traitement dans les 6 groupes de stratification, selon la pondération de Mantel-Haenszel.

L'analyse de la normalisation du taux de LDH a été réalisée selon un modèle d'équation d'estimation généralisée.

Analyse des critères secondaires hiérarchisés :

Si la non-infériorité sur les 2 co-critères principaux était démontrée, la non-infériorité de 4 critères secondaires étaient testés selon une hiérarchie définie a priori. Si la non-infériorité était démontrée pour l'ensemble de ces 4 critères, la supériorité de ces mêmes critères était ensuite testée selon l'ordre hiérarchique prédéfini (cf. ci-dessus « Critères de jugement secondaires »).

Le pourcentage de variation du taux de LDH et la variation du score FACIT-Fatigue à 26 semaines par rapport à l'inclusion ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR), avec comme variables fixes le traitement, les antécédents de transfusion et le taux de LDH lors de la phase d'éligibilité, l'interaction visite-étude et visite-traitement et comme co-variable fixe le score FACIT-Fatigue à l'inclusion (ou le taux de LDH). L'approximation de Kenward-Roger a été utilisée pour estimer les degrés de liberté.

Pour les épisodes hémolytiques et la stabilisation du taux d'hémoglobine, la même approche que celle utilisée pour l'absence de recours à la transfusion a été utilisée.

Analyse de tolérance

Les analyses incluaient l'exposition au traitement, les événements indésirables (EI), les électrocardiogrammes (ECG), les données biologiques, l'examen physique et les signes vitaux. Elles étaient présentées à l'aide de statistiques descriptives.

Populations d'analyse

Différentes populations étaient définies dans le protocole :

- **Population d'analyse totale (FAS)** : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ayant au moins une évaluation de l'efficacité après l'administration de la première dose. Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans cette population.
- **Population per protocole (PP)** : définie par l'ensemble des patients de la population FAS remplissant les critères suivants :
 - o Patient n'ayant manqué aucune dose de traitement par ravulizumab et pas plus d'une dose d'eculizumab au cours de la période d'évaluation principale¹⁹ ;
 - o Patient n'ayant jamais reçu le mauvais traitement ;
 - o Patients pour lequel les recommandations du protocole pour la transfusion ont été respectées ;
 - o Patients remplissant les critères d'inclusion #2, 3 et 4 et les critères de non-inclusion # 1, 2, 3 et 4.
- **Population de tolérance** : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude ;

Pour le co-critère principal « absence de transfusion », les patients ayant arrêté prématurément l'étude ont été comptabilisés comme ayant eu recours à une transfusion.

¹⁹ Le manquement d'une perfusion d'eculizumab (SOLIRIS), équivalent à un taux d'observance au traitement de 93,3% (14/15), était toléré par le protocole. Le manquement d'une perfusion de ravulizumab (ULTOMIRIS), n'était pas toléré, car équivalent à un taux d'observance au traitement de 75% (3/4) uniquement.

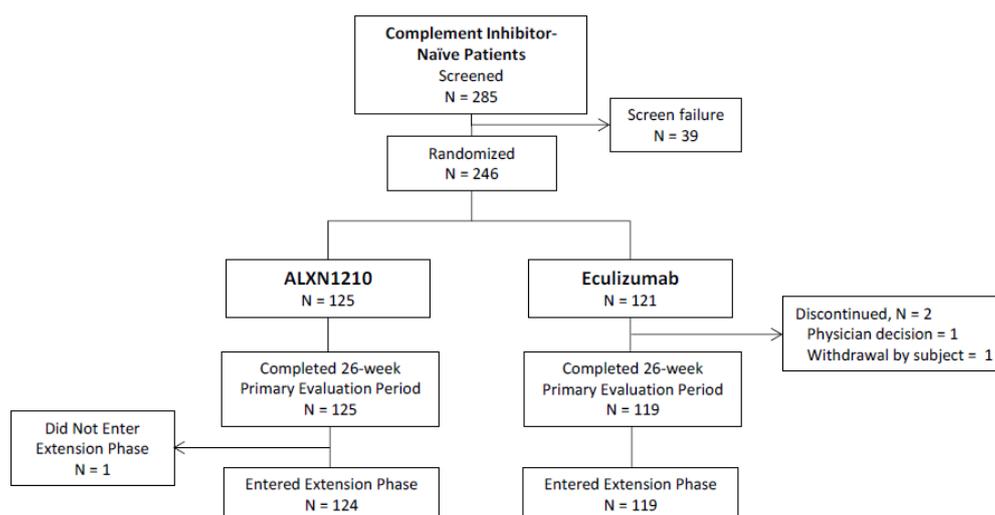
Résultats :

Les résultats d'efficacité pris en compte ci-après sont ceux issus de la phase principale de l'étude à 26 semaines. Les données issues de la phase d'extension ouverte non randomisée évaluant le ravulizumab à 52 semaines ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère exploratoire.

► Effectifs

Au total, 246 patients ont été randomisés dans l'étude (125 dans le groupe ravulizumab et 121 dans le groupe eculizumab), parmi lesquels 244 patients ont terminé la période d'évaluation principale. La disposition des patients est présentée ci-après.

Figure 2. Répartition des patients lors de la période d'évaluation principale (étude PNH-301 - patients randomisés)



Un total de 33 déviations majeures au protocole a été rapportées, 13 (10,4%) dans le groupe ravulizumab et 20 (16,5%) dans le groupe eculizumab.

La population d'analyse totale (FAS) et la population de tolérance comprenaient les 246 patients randomisés dans l'étude. Deux patients ont été exclus de la population per protocole (PP) : un patient dans chaque groupe n'a pas été transfusé conformément au protocole malgré un taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dl. A noter que dans la population PP du groupe eculizumab, seul 1 patient avait manqué une perfusion sur les 15 programmées.

Tableau 2. Populations d'analyse (étude PNH-301)

	Ravulizumab	Eculizumab	Total
Patients randomisés	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Population d'analyse totale (FAS)	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Population per protocole (PP)	124 (99,2)	120 (99,2)	244 (99,2)
Population de tolérance	125 (100)	121 (100)	246 (100)

A l'issue de la phase principale de 26 semaines, 243 patients (98,8%) ont été inclus dans la phase d'extension non randomisée de 26 semaines. A 52 semaines, 235 patients (95,5%) étaient toujours traités par ravulizumab.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen de 45,5 ans avec une proportion de patients âgés de plus de 65 ans plus importante dans le groupe eculizumab que dans le groupe ravulizumab. A noter que la proportion de patients ayant un antécédent d'événement indésirable vasculaire majeur (MAVE) était inférieure dans le groupe ravulizumab en comparaison au groupe eculizumab (13,6% versus 20,7%).

La majorité des patients (82,5%) avait été transfusée au cours de 12 mois précédant la première dose de traitement, avec une moyenne d'environ 6 perfusions.

La taille totale moyenne du clone HPN érythrocytaire était de 38,57%, celle du clone HPN granulocytaire était de 84,74% et celle du clone HPN monocyttaire était de 87,99%.

Tableau 3. Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude NPH-301

	Ravulizumab (ULTOMIRIS) n=125	Eculizumab n=121	Total N=246
Sexe			
Masculin, n(%)	65 (52,0)	69 (57,0)	134 (54,5)
Age lors de la première perfusion, années			
Moyenne (écart-type SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)	45,5 (15,69)
Catégorie d'âge lors de la première perfusion n (%)			
18 à 65 ans	111 (88,8)	103 (85,1)	214 (87,0)
> 65 ans	14 (11,2)	18 (14,9)	32 (13,0)
Poids à l'inclusion, kg			
Moyenne, écart-type	68,2 (15,58)	69,2 (14,86)	68,7 (15,21)
Catégorie de poids lors de la première perfusion, n (%)			
≥ 40 à < 60 kg	41 (32,8)	38 (31,4)	79 (32,1)
≥ 60 à < 100 kg	79 (63,2)	81 (66,9)	160 (65,0)
≥ 100 kg	5 (4,0)	2 (1,7)	7 (2,8)
Age au moment du diagnostic, années			
Moyenne (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)	38,7 (15,77)
Délai depuis le diagnostic, années			
Moyenne (SD)	6,7 (8,14)	6,4 (7,54)	6,6 (7,84)
Taux de LDH à l'inclusion			
Moyenne (SD)	1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)	-
Transfusion de concentré érythrocytaire au cours des 12 mois précédant la première dose de traitement			
Patients transfusés, n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)	203 (82,5)
Nombre de perfusions, moyenne (SD)	6,6 (6,04)	5,7 (5,53)	6,2 (5,80)
Nombre d'unités transfusées, moyenne (SD)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)	8,8 (7,81)
Patients avec antécédent d'événement vasculaire majeur (MAVE) ≥ 1			
	17 (13,6)	25 (20,7)	42 (17,1)

Conformément au protocole, les patients présentaient au moins un symptôme associé à l'HPN à l'inclusion. Les symptômes les plus fréquents (>20% des patients) étaient fatigue, urine foncée, dyspnée, ictère, douleur abdominale, symptômes liés au système nerveux central tels que céphalées, vertiges ou difficultés de concentration.

Une pathologie liée à l'HPN était présente chez 96,8% des patients du groupe ravulizumab et 99,2% des patients du groupe eculizumab. Il s'agissait le plus souvent d'une anémie, d'une hématurie ou hémoglobinurie et d'une aplasie médullaire (cf. tableau ci-après).

Tableau 4. Pathologies liées à l'HPN dans l'étude PNH-301 (Population FAS)

n (%)	Ravulizumab (ULTOMIRIS) n=125	Eculizumab n=121	Total N=246
Anémie	103 (82,4)	105 (86,8)	208 (84,6)
Hématurie ou hémoglobinurie	81 (64,8)	75 (62,0)	156 (63,4)
Anémie aplasique	41 (32,8)	38 (31,4)	79 (32,1)
Insuffisance rénale	19 (15,2)	11 (9,1)	30 (12,2)
Syndrome myélodysplasique	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
Complication de grossesse	3 (2,4)	4 (3,3)	7 (2,8)
Autres*	27 (21,6)	13 (10,7)	40 (16,3)

* Autres tels que spécifié dans le CRF incluait notamment thrombopénie, IRC, pancytopénie

► Exposition au traitement

Tous les patients du groupe ravulizumab ont reçu la totalité des perfusions (n=4) prévues au protocole lors de la période d'évaluation principale. Dans le groupe eculizumab, 3 patients n'ont pas

reçu la totalité des 15 perfusions prévues : 1 patient a manqué une dose et 2 patients ont arrêté l'étude avant J183. A noter que conformément au protocole, le patient ayant manqué 1 dose n'a pas été exclu de la population PP.

► Co-critères de jugement principal

L'analyse principale était prévue sur la population FAS à la semaine 26 (J183).

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab a été démontrée sur les deux co-critères :

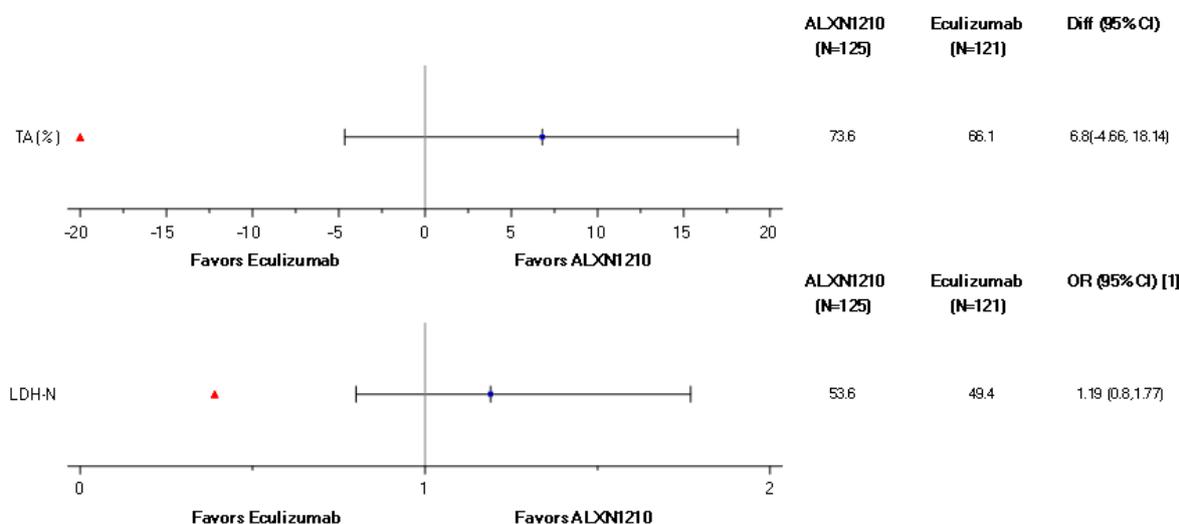
- Absence de recours à la transfusion (borne inférieure de l'IC95% de la différence supérieure à au seuil pré-spécifié de -20%),
- Prévalence de la normalisation du taux de LDH (borne inférieure de l'IC95% était supérieure à la marge de non-infériorité spécifiée dans le protocole de 0,39).

Les résultats sont présentés dans le tableau et illustrés par la figure ci-après.

Tableau 5. Résultats sur les co-critères de jugement (population FAS)

	Ravulizumab (ULTOMIRIS) n=125	Ecuzumab (SOLIRIS) n=121	Différence (ravulizumab- ecuzumab)
Absence de recours à la transfusion	73,6% (n=92)	66,1% (n=80)	+6,8% IC95%[-4,66 ; 18,14]
Hémolyse : prévalence ajustée de la normalisation du taux de LDH entre J29* (début des doses d'entretien) et J183	0,536	0,494	OR=1,19 IC95%[0,80 ; 1,77]

Figure 3. Forest plot des co-critères principaux d'efficacité au cours de la période d'évaluation principale dans l'étude PNH-301 (Population FAS)



* Le triangle rouge indique les marges de non-infériorité

Abréviations : CI = Intervalle de Confiance ; Diff = différence ; OR = odds ratio ; TA = transfusion avoidance (absence de recours à la transfusion) ; LDH-N = lactate déshydrogénase normalisation (normalisation du taux de LDH)

Les analyses sur la population PP, plus conservatrices, ont confortés celles réalisées dans la population FAS :

- Absence de transfusion : ravulizumab 74,2% versus ecuzumab 66,7%, soit une différence absolue de +7,2% IC95%[-4,27% ; 18,51%] ;
- Prévalence ajustée de la normalisation du taux de LDH : ravulizumab 0,538 versus ecuzumab 0,486, soit un OR = 1,23 IC95%[0,82 ; 1,84].

Les résultats des co-critères principaux dans les différents sous-groupes pré-spécifiés étaient globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale.

A noter qu'en raison du déséquilibre entre les groupes en termes d'antécédents de MAVE, facteur de mauvais pronostic de la maladie, le laboratoire a réalisé des analyses de sensibilité post-hoc à la demande de l'EMA (variable non prise en compte dans les analyses prédéfinies). Les résultats sur la population FAS ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale :

- après exclusion des patients ayant des antécédents de MAVE :
 - o Absence de recours à une transfusion : différence de +4,9% IC95%[-7,53 ; 17,29]
 - o Hémolyse : OR=1,10 IC95%[0,71 ; 1,68]
- après ajustement sur les antécédents de MAVE :
 - o Absence de recours à une transfusion : différence de +7,0% IC95%[-4,55 ; 18,34]
 - o Hémolyse : OR=1,16 IC95%[0,78 ; 1,74].

Ces analyses n'ont pas été réalisées sur la population PP.

► Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés (10 analyses)

Si le non-infériorité était démontrée pour les co-critères principaux, le protocole prévoyait 10 analyses selon une séquence prédéfinie. Cette hiérarchie prévoyait d'abord 4 analyses de non-infériorité puis 6 analyses de supériorité.

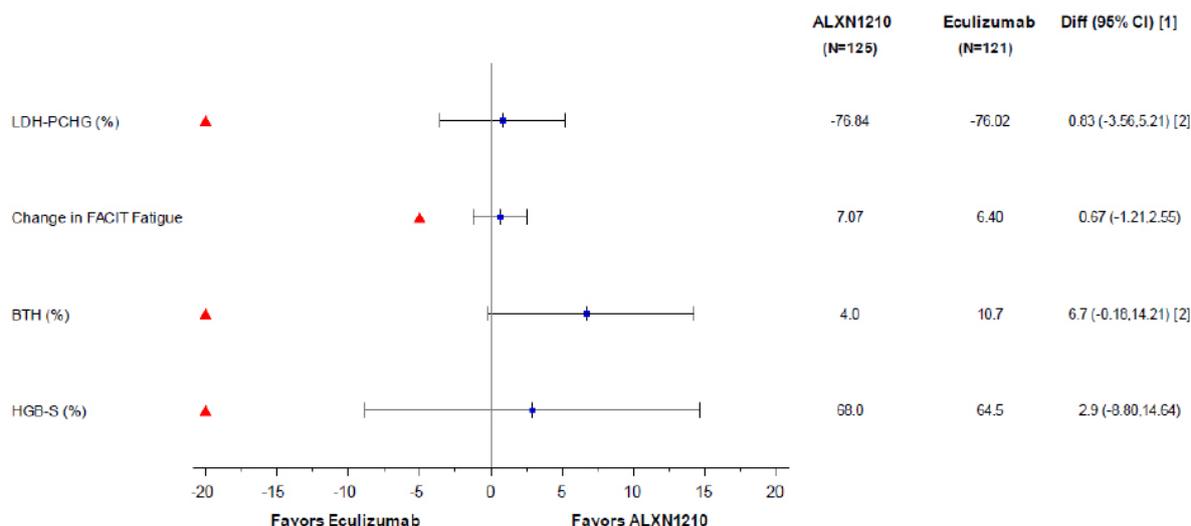
La non-infériorité (NI) du ravulizumab par rapport à l'eculizumab a ainsi été démontrée à 26 semaines en termes de (population FAS) :

- Variation du taux de LDH (borne de NI fixée à -20%)
- Variation de la qualité de vie via le questionnaire FACIT-Fatigue (borne de NI fixée à -5)
- Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent (borne de NI fixée à 20%)
- Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine (borne de NI fixée à -20%).

La 5^{ème} analyse de la hiérarchie prévoyait de tester la supériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab sur le pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent à J183. Celle-ci n'ayant pas été démontrée ($p > 0,05$), les analyses suivantes n'ont pas été réalisées.

Les résultats sont présentés par le forest-plot ci-après.

Figure 4. Forest plot des critères de jugement secondaires hiérarchisés à 26 semaines dans l'étude PNH-301 (Population FAS)



* Le triangle rouge indique les marges de non-infériorité

CI = Intervalle de Confiance ; Diff = différence ; LDH-PCHG = variation en pourcentage de LDH ; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; BTH = breakthrough hemolysis (épisode hémolytique intercurrent); HGB-S = stabilized hemoglobin (stabilisation de l'hémoglobine);

Les analyses sur la population PP, plus conservatrices, ont conforté celles réalisées dans la population FAS :

- Variation du taux de LDH : ravulizumab -76,90% versus eculizumab -75,92%, différence = -0,98 IC95%[-5,39 ; 3,44] ;
- Variation de la qualité de vie via le questionnaire FACIT-Fatigue : ravulizumab 7,07 versus eculizumab 6,38, différence = -0,69 IC95%[-1,21 ; 2,59] ;
- Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent : ravulizumab 4% versus eculizumab 10,8%, différence = -6,7% IC95%[-14,33 ; 0,17] ;
- Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine : ravulizumab 67,7% versus eculizumab 64,2%, différence = 3,3 IC95%[-8,54 ; 15,03].

Critères de jugement secondaires exploratoires (à 26 semaines)

Le protocole prévoyait une analyse descriptive de 5 autres critères secondaires d'efficacité à titre exploratoire, notamment :

- Le nombre total d'unités transfusés : 155 unités dans le groupe ravulizumab et 222 dans le groupe eculizumab ;
- Le nombre d'événement vasculaire majeur (MAVE) : 2 dans le groupe ravulizumab (2 thromboses veineuses profondes) et 1 dans le groupe eculizumab (thrombose de la veine mésentérique).

7.1.2 Etude chez les patients cliniquement stables sous eculizumab (PNH-302)

Référence	Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03056040
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du ravulizumab (ULTOMIRIS) par rapport à l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients adultes avec une HPN cliniquement stables sous eculizumab après un traitement d'au moins 6 mois.
Type d'étude	Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée versus eculizumab, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles. Randomisation stratifiée sur les antécédents de transfusions (administration ou non d'une unité de concentré érythrocytaire dans l'année précédant la première dose du traitement de l'étude) formant ainsi 2 groupes de stratification.
Date et durée de l'étude	Premier patient traité : 5 juin 2017 Dernier patient ayant terminé la période d'évaluation principale : 8 mars 2018 La phase d'extension était en cours à la date de dépôt du dossier. Etude conduite dans 70 centres dans 25 pays. Patients inclus dans 49 centres dans 11 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 29 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes (≥ 18 ans) - Traitement par eculizumab (SOLIRIS) conformément au RCP dans l'HPN pendant au moins 6 mois avant le J1 de l'étude - Taux de LDH ≤ 1,5 LSN lors de la phase d'éligibilité (mesure à J1 par un laboratoire central) - Diagnostic d'HPN documenté et confirmé par l'évaluation des globules rouges et globules blancs par cytométrie en flux à haute sensibilité, avec une taille du clone HPN monocyttaire ou granulocytaire ≥ 5% - Vaccination contre les infections à méningocoque au cours des 3 ans précédant le début de l'étude ou lors de l'initiation de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de LDH > 2 x LSN dans les 6 mois précédant J1 - Événement vasculaire majeur (MAVE) dans les 6 mois précédant J1 - Taux de plaquettes < 30 000/mm³ (30 × 10⁹/L) lors de la phase d'éligibilité - Nombre absolu de neutrophiles < 500/μL (0,5 × 10⁹/L) lors de la phase d'éligibilité - Antécédent de greffe de moelle osseuse - Poids < à 40 kg lors de la phase d'éligibilité

- Antécédent d'infection à N. meningitidis, ou d'infection inexpliquée récurrente
- Infection systémique active bactérienne, virale ou fongique au cours des 14 jours précédant la première administration du traitement de l'étude
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au cours des 7 jours précédant la première administration du traitement de l'étude
- Infection par le VIH
- Antécédent de pathologie maligne au cours des 5 ans précédant la phase d'éligibilité (à l'exception des cancers de la peau hors mélanome ou carcinome in situ du col de l'utérus ayant été traités et sans signe de récurrence)
- Conditions médicales instables (ischémie du myocarde, saignements gastro-intestinaux actifs, insuffisance cardiaque congestive sévère, besoin anticipé d'une chirurgie majeure dans les 6 mois suivant la randomisation, coexistence d'une anémie chronique non liée à l'HPN) qui conduirait le patient à ne pas être en mesure de respecter les exigences du protocole

L'étude comprenait 3 périodes successives :

- Une phase d'éligibilité de 4 semaines ;
- Une randomisation suivie d'une période de traitement de 26 semaines (correspondant à la période d'évaluation principale) ;
- Une phase d'extension jusqu'à 2 ans.

La randomisation (1:1) dans les 2 groupes de traitement était stratifiée selon les antécédents de transfusions (administration ou non d'une unité de concentré érythrocytaire dans l'année précédant la première dose du traitement de l'étude) formant ainsi 2 groupes de stratification.

Le schéma de l'étude est présenté ci-après.

Figure 5. Schéma de l'étude PNH-302

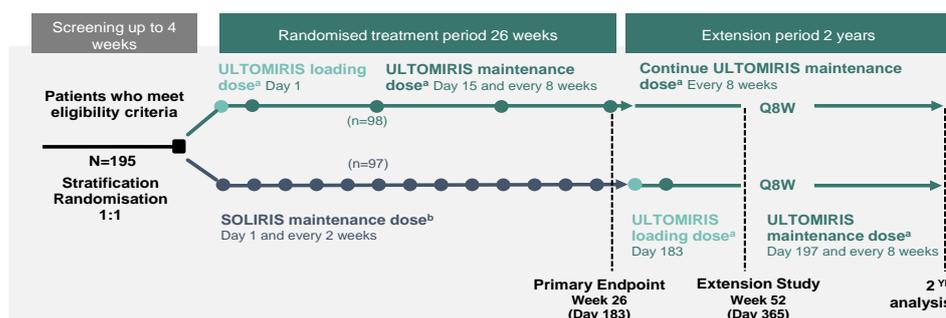


Schéma de l'étude

Le taux d'hémoglobine était évalué avant la randomisation et au cours des 5 jours précédant l'administration de la première dose du traitement de l'étude à J1 (laboratoire central ou local). Si besoin le patient était transfusé selon les mêmes critères que l'étude NPH-301 (i.e. hémoglobine ≤ 9 g/dL avec des signes ou des symptômes de sévérité suffisante pour justifier une transfusion, ou ≤ 7 g/dL quels que soient les signes cliniques ou les symptômes), alors le patient était transfusé pour atteindre un taux d'hémoglobine au-dessus du seuil spécifié dans le protocole afin d'être éligible à la randomisation. Le taux d'hémoglobine post-transfusionnel était de nouveau mesuré afin de confirmer qu'il était supérieur au seuil spécifié dans le protocole.

Le 1^{er} jour de traitement de l'étude était 2 semaines après la dernière dose d'eculizumab.

Durant la période principale d'évaluation, une visite pour le suivi et la mesure des paramètres biologiques était prévue toutes les deux semaines.

A la fin de la période d'évaluation principale, l'ensemble des patients avait la possibilité d'entrer dans une phase d'extension pour recevoir un traitement par ravulizumab pendant une période de 2 ans ou jusqu'à la date d'obtention de l'AMM.

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe ULTOMIRIS (ravulizumab) : dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien à J15 puis toutes les 8 semaines pendant un total de 26 semaines ; la dose est fonction du poids du patient (cf. tableau ci-après). <p style="text-align: center;">Tableau 6. Etude PNH-302 : posologie de ravulizumab</p> <table border="1" data-bbox="544 327 1355 472"> <thead> <tr> <th>Poids</th> <th>Dose de charge (J1)</th> <th>Dose d'entretien (J15, 71, 127)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 40 et < 60 kg</td> <td>2 400 mg</td> <td>3 000 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 et < 100 kg</td> <td>2 700 mg</td> <td>3 300 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 100 kg</td> <td>3 000 mg</td> <td>3 600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe SOLIRIS (eculizumab) : poursuite à la dose d'entretien de 900 toutes les 2 semaines pendant un total de 26 semaines. <p>Les traitements étaient administrés par perfusion intraveineuse.</p>	Poids	Dose de charge (J1)	Dose d'entretien (J15, 71, 127)	≥ 40 et < 60 kg	2 400 mg	3 000 mg	≥ 60 et < 100 kg	2 700 mg	3 300 mg	≥ 100 kg	3 000 mg	3 600 mg
Poids	Dose de charge (J1)	Dose d'entretien (J15, 71, 127)											
≥ 40 et < 60 kg	2 400 mg	3 000 mg											
≥ 60 et < 100 kg	2 700 mg	3 300 mg											
≥ 100 kg	3 000 mg	3 600 mg											
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Hémolyse, mesurée par la variation relative du taux de LDH entre l'inclusions et J183 (semaine 26)</p> <p>L'analyse principale était réalisée sur la population FAS. Une analyse de sensibilité était prévue sur la population PP.</p>												
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement hiérarchisés (9 analyses) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent, défini par l'apparition ou l'aggravation d'au moins un symptôme ou signe d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, anémie, événement vasculaire majeur²⁰ (<i>major adverse vascular event [MAVE]</i>) tel que thrombose, dysphagie, ou dysfonction érectile) associée à une augmentation du taux de LDH $\geq 2 \times$ LSN après avoir observé une réduction du taux de LDH $< 1,5 \times$ LSN sous traitement ; 2. Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue sur le <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) (version 4)</i> entre l'inclusion et la semaine 26 ; 3. Absence du recours à la transfusion, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole ; 4. Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion et en l'absence de transfusion jusqu'à la semaine 26. <p>Si la non-infériorité était établie pour ces 4 premiers critères, la supériorité était testée pour 5 critères selon la hiérarchie suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Variation (%) du taux de LDH à J183 par rapport à l'inclusion ; 6. Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue sur le FACIT entre l'inclusion et J183 7. Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent ; 8. Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine ; 9. Absence de recours à la transfusion <p><u>Autres critères de jugement secondaires d'efficacité (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre total d'unités de globules rouges transfusés ; - Pourcentage de patients avec une valeur normale du taux de LDH à J183 ; - Variation de la qualité de vie selon l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC ; - Délai jusqu'à la première normalisation du taux de LDH ; - Modification des manifestations cliniques de l'HNP ; - Pourcentage de patients présentant un événement vasculaire majeur. 												

²⁰ Défini par les événements suivants : thrombose veineuse profonde/thrombophlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, angor instable, thrombose veineuse rénale, occlusion vasculaire périphérique aiguë, thrombose de la veine portale ou hépatique (syndrome Budd-Chiari), thrombose ou infarctus de la veine mésentérique/viscérale, thrombose ou infarctus de l'artère mésentérique/viscérale, AVC/occlusion cérébrale artérielle, occlusion veineuse cérébrale, thrombose artérielle rénale, gangrène, amputation, thrombose cutanée, autre (à spécifier).

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu d'inclure un total de 192 patients (95 dans chaque groupe). Le calcul de la taille de l'échantillon a pris en compte les éléments suivants :</p> <table border="1" data-bbox="544 241 1358 504"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>Variation du taux de LDH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Puissance</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>Erreur de type I</td> <td>0,025 unilatéral</td> </tr> <tr> <td>Seuil de NI</td> <td>0,15</td> </tr> <tr> <td>Ratio pour l'allocation</td> <td>1:1</td> </tr> <tr> <td>Ecart-type de la réponse sous eculizumab</td> <td>0,30/0,30c</td> </tr> <tr> <td>Différence estimée entre les traitements</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Estimation de la taille de l'échantillon</td> <td>172</td> </tr> <tr> <td>Estimation de la taille de l'échantillon prenant en compte 10% de perdus de vue</td> <td>192</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a ET à partir de l'étude TRIUMPH sur le pourcentage de variation du taux de LDH entre la semaine 8 et la semaine 26.</p> <p>En utilisant un seuil de non-infériorité basé sur le bénéfice relatif d'eculizumab par rapport au placebo de 0,15, avec un risque d'erreur de type I unilatéral de 2,5%, un minimum de 172 patients devait être inclus pour avoir une puissance de 90% afin de démontrer la non-infériorité de ravulizumab par rapport à eculizumab. Le seuil de NI a été déterminé sur la base de l'étude TRIUMPH, une étude randomisée ayant évalué eculizumab vs placebo chez les patients atteints d'HPN.</p>	Paramètres	Variation du taux de LDH (%)	Puissance	90%	Erreur de type I	0,025 unilatéral	Seuil de NI	0,15	Ratio pour l'allocation	1:1	Ecart-type de la réponse sous eculizumab	0,30/0,30c	Différence estimée entre les traitements	0	Estimation de la taille de l'échantillon	172	Estimation de la taille de l'échantillon prenant en compte 10% de perdus de vue	192
Paramètres	Variation du taux de LDH (%)																		
Puissance	90%																		
Erreur de type I	0,025 unilatéral																		
Seuil de NI	0,15																		
Ratio pour l'allocation	1:1																		
Ecart-type de la réponse sous eculizumab	0,30/0,30c																		
Différence estimée entre les traitements	0																		
Estimation de la taille de l'échantillon	172																		
Estimation de la taille de l'échantillon prenant en compte 10% de perdus de vue	192																		
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> La non-infériorité était démontrée si, après 26 semaines de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence absolue ravulizumab – eculizumab en termes de variation du taux de LDH était inférieure à 15%.</p> <p>La variation (%) du taux de LDH a été analysée à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR), avec comme variables fixes le traitement, la visite de l'étude et l'interaction visite-traitement et comme co-variables fixes le taux de LDH à l'inclusion et les antécédents de transfusions.</p> <p><u>Analyse des critères secondaires hiérarchisés :</u> Si la non-infériorité sur les 2 co-critères principaux était démontrée, la non-infériorité de 4 critères secondaires étaient testés selon une hiérarchie définie a priori. Si la non-infériorité était démontrée pour l'ensemble de ces 4 critères, la supériorité était ensuite testée sur 5 critères selon l'ordre hiérarchique prédéfini (cf. ci-dessus « Critères de jugement secondaires »).</p> <p>La différence absolue entre les deux groupes en termes d'épisode hémolytique intercurrent et son IC95% ont été calculés en utilisant la méthode de Newcombe stratifiée. Cette différence a été calculée en utilisant une combinaison pondérée des différences entre les groupes de traitement selon les facteurs de stratification, selon la pondération de Mantel-Haenszel.</p> <p>La même approche était utilisée pour l'analyse l'absence de recours à la transfusion et pour le pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine. Pour la variation du score FACIT-Fatigue la même méthodologie que pour le critère principal d'efficacité a été utilisée.</p> <p><u>Analyse de tolérance</u> Les analyses incluaient l'exposition au traitement, les événements indésirables (EI), les électrocardiogrammes (ECG), les données biologiques, l'examen physique et les signes vitaux. Elles étaient présentées à l'aide de statistiques descriptives.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> Différentes populations étaient définies dans le protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population d'analyse totale (FAS) : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ayant au moins une évaluation de l'efficacité après l'administration de la première dose. Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans cette population. - Population per protocole (PP) : définie par l'ensemble des patients de la population FAS remplissant les critères suivants : 																		

- Patient n'ayant manqué aucune dose de traitement par ravulizumab et pas plus d'une dose d'eculizumab au cours de la période d'évaluation principale¹⁹ ;
 - Patient n'ayant jamais reçu le mauvais traitement ;
 - Patients pour lesquels les recommandations du protocole pour la transfusion ont été respectées ;
 - Patients remplissant les critères d'inclusion #2, 3 et 4 et les critères de non-inclusion # 1, 2, 3 et 4.
- **Population de tolérance** : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Les patients étaient analysés selon le traitement qu'ils avaient effectivement reçu.

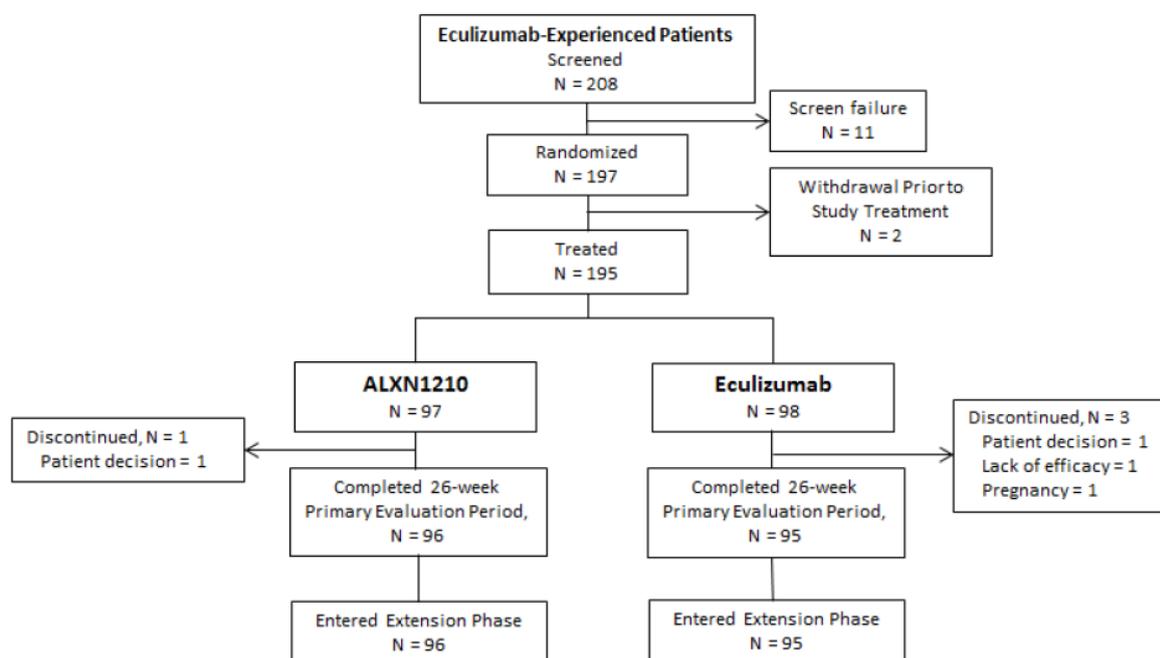
Résultats :

Les résultats d'efficacité pris en compte ci-après sont ceux issus de la phase principale de l'étude à 26 semaines. Les données issues de la phase d'extension ouverte non randomisée à 52 semaines ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère exploratoire.

Effectifs

Au total, 197 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 195 ont été traités et donc pris en compte dans la population FAS (97 dans le groupe ravulizumab et 98 dans le groupe eculizumab). 191 patients ont terminé la période d'évaluation principale. La disposition des patients est présentée ci-après.

Figure 6. Répartition des patients lors de la période d'évaluation principale (étude PNH-302 - patients randomisés)



Un total de 30 déviations majeures au protocole a été rapportées, 16 (16,5%) dans le groupe ravulizumab et 14 (14,4%) dans le groupe eculizumab.

Neuf patients ont été exclus de la population per protocole (PP) : 4 patients dans le groupe ravulizumab et 5 dans le groupe eculizumab.

Tableau 7. Populations d'analyse (étude PNH-302)

	Ravulizumab	Eculizumab	Total
Patients randomisés	98 (100)	99 (100)	197 (100)
Population d'analyse totale (FAS)	97 (99,0)	98 (99,0)	195 (99,0)
Population per protocole (PP)	93 (94,9)	93 (93,9)	186 (94,4)
Population de tolérance	97 (99,0)	98 (99,0)	195 (99,0)

A l'issue de la phase principale de 26 semaines, 192 patients (97,5%) ont été inclus dans la phase d'extension non randomisée de 26 semaines. A 52 semaines, 189 patients (96,0%) étaient toujours traités par ravulizumab.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen de 47,7 ans avec une proportion de patients âgés de plus de 65 ans de 12,4% dans le groupe ravulizumab et de 14,3% dans le groupe eculizumab. La proportion de patients ayant un antécédent d'événement vasculaire majeur (MAVE) était supérieure dans le groupe ravulizumab en comparaison au groupe eculizumab (28,9% versus 22,4%).

Une minorité de patients (12,8%) avait été transfusée au cours de 12 mois précédant la première dose de traitement.

La taille totale moyenne du clone HPN érythrocytaire était de 60,05 %, celle du clone HPN granulocytaire était de 83,30 % et celle du clone HPN monocytaire était de 85,86 %.

Tableau 8. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude NPH-302

	Ravulizumab (ULTOMIRIS) n=97	Eculizumab n=98	Total N=195
Sexe			
Masculin, n (%)	50 (51,5)	48 (49,0)	98 (50,3)
Age lors de la première perfusion, années			
Moyenne (écart-type SD)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)	47,7 (14,19)
Catégorie d'âge lors de la première perfusion n (%)			
18 à 65 ans	85 (87,6)	84 (85,7)	169 (86,7)
> 65 ans	12 (12,4)	14 (14,3)	26 (13,3)
Catégorie de poids lors de la première perfusion, n (%)			
≥ 40 à < 60 kg	27 (27,8)	22 (22,4)	49 (25,1)
≥ 60 à < 100 kg	62 (63,9)	74 (75,5)	136 (69,7)
≥ 100 kg	8 (8,2)	2 (2,0)	10 (5,1)
Age au moment du diagnostic, années			
Moyenne (SD)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)	35,5 (14,30)
Délai depuis le diagnostic, années			
Moyenne (SD)	12,4 (8,36)	11,9 (9,42)	12,2 (8,89)
Taux de LDH à l'inclusion			
Moyenne (SD)	228,01 (48,712)	235,22 (49,710)	231,64 (49,222)
Transfusion de concentré érythrocytaire au cours des 12 mois précédant la première dose de traitement			
Patients transfusés, n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)	25 (12,8)
Nombre de perfusions, moyenne (SD)	4,9 (5,51)	2,5 (2,32)	3,8 (4,38)
Nombre d'unités transfusées, moyenne (SD)	7,9 (9,78)	4,2 (3,83)	6,1 (7,00)
Patients avec antécédent d'événement vasculaire majeur (MAVE) ≥ 1			
	28 (28,9)	22 (22,4)	50 (25,6)

Conformément au protocole, les patients présentaient au moins un symptôme associé à l'HPN à l'inclusion. Les symptômes les plus fréquents (>20% des patients) étaient fatigue, urine foncée, douleur abdominale, dyspnée, symptômes liés au système nerveux central tels que céphalées, vertiges ou difficultés de concentration, dysphagie et douleur dorsale ou du flanc.

Une pathologie liée à l'HPN était présente chez 92,8% (n=90/97) des patients du groupe ravulizumab et 98,0% (n=96/98) des patients du groupe eculizumab. Il s'agissait le plus souvent d'une anémie, d'une hématurie ou hémoglobinurie et d'une anémie aplasique (cf. tableau ci-après).

Tableau 9. Pathologies liées à l'HPN dans l'étude PNH-302 (Population FAS)

n (%)	Ravulizumab (ULTOMIRIS) n=97	Eculizumab n=98	Total N=195
Anémie	64 (66,0)	67 (68,4)	131 (67,2)
Hématurie ou hémoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)	95 (48,7)
Anémie aplasique	34 (35,1)	39 (39,8)	73 (37,4)
Insuffisance rénale	11 (11,3)	7 (7,1)	18 (9,2)
Complication de grossesse	4 (4,1)	9 (9,2)	13 (6,7)
Syndrome myélodysplasique	3 (3,1)	6 (6,1)	9 (4,6)
Autres*	14 (14,4)	14 (14,3)	28 (14,4)

* Autres tels que spécifié dans le CRF incluait notamment thrombopénie, IRC, pancytopénie

Exposition au traitement

Tous les patients du groupe ravulizumab ont reçu la totalité des perfusions prévues au protocole (n=4) lors de la période d'évaluation principale. Dans le groupe eculizumab, 1 patient a reçu une dose supplémentaire (13 perfusions prévues).

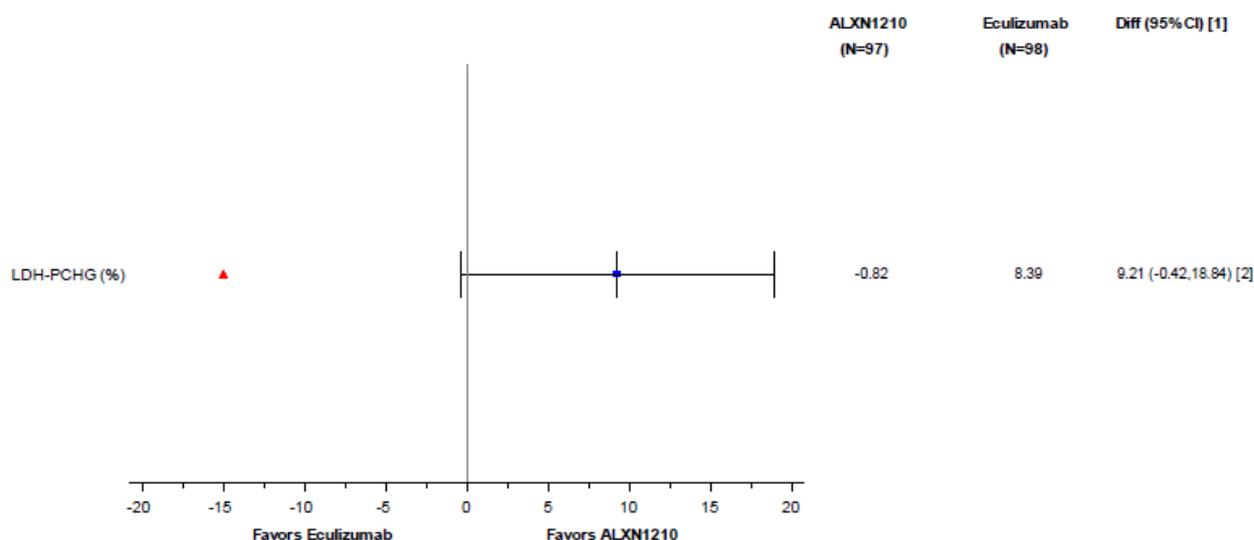
La dose totale administrée a été respectivement de 12 275 mg et 12 141 mg.

Critère de jugement principal

L'analyse principale était prévue sur la population FAS à la semaine 26 (J183).

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab a été démontrée en termes de variation relative du taux de LDH depuis l'inclusion avec une différence absolue entre les deux groupes de -9,21% IC95% [-18,84% ; 0,42%] (borne supérieure de l'IC95% inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 15%). Les résultats sont présentés sur le forest plot ci-après.

Figure 7. Forest plot de la variation relative du taux de LDH à la semaine 26 dans l'étude PNH-302 (Population FAS)



* Le triangle rouge indique les marges de non-infériorité

L'analyse sur la population PP, plus conservatrice pour la non-infériorité, a conforté celle réalisée dans la population FAS (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]).

Les résultats dans les différents sous-groupes pré-spécifiés étaient globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés (9 analyses)

Si le non-infériorité était démontrée pour le critère principal, le protocole prévoyait 9 analyses selon une séquence prédéfinie. Cette hiérarchie prévoyait d'abord 4 analyses de non-infériorité puis 5 analyses de supériorité.

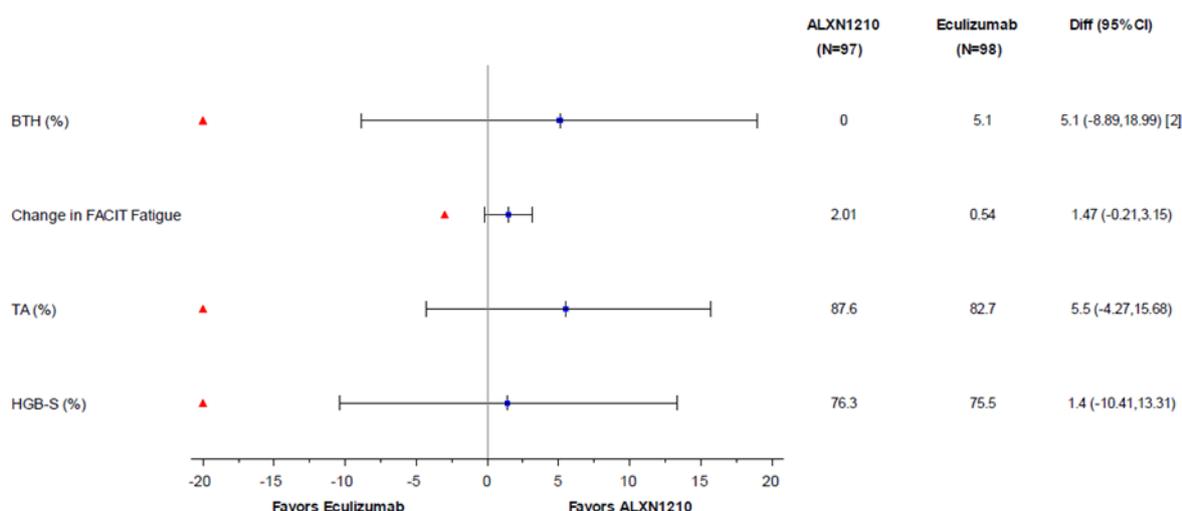
La non-infériorité (NI) du ravulizumab par rapport à l'eculizumab a ainsi été démontrée à 26 semaines en termes de (population FAS) :

- Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent (borne de NI fixée à 20%) ;
- Variation de la qualité de vie via le questionnaire FACIT-Fatigue (borne de NI fixée à -3) ;
- Absence du recours à la transfusion (borne de NI fixée à -20%) ;
- Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine (borne de NI fixée à -20%).

La 5^{ème} analyse de la hiérarchie prévoyait de tester la supériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab sur la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion. Celle-ci n'ayant pas été démontrée ($p > 0,05$), les analyses suivantes n'ont pas été réalisées.

Les résultats sur les 4 premiers critères sont présentés sur le forest-plot ci-après.

Figure 8. Forest plot des critères de jugement secondaires hiérarchisés à 26 semaines dans l'étude PNH-302 (Population FAS)



* Le triangle rouge indique les marges de non-infériorité

CI = Intervalle de Confiance ; Diff = différence ; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; BTH = breakthrough hemolysis (épisode hémolytique intercurrent); HGB-S = stabilized hemoglobin (stabilisation de l'hémoglobine); TA = transfusion avoidance (absence de recours à la transfusion).

Les analyses sur la population PP, plus conservatrices que celles réalisées sur la population FAS pour démontrer la non-infériorité, ont conforté l'ensemble de ces résultats :

- Pourcentage de patients ayant présenté un épisode hémolytique intercurrent : ravulizumab 0% versus eculizumab 4,3%, différence = -4,3% IC95%[-19,03% ; 10,56%] ;
- Variation de la qualité de vie via le questionnaire FACIT-Fatigue : ravulizumab 2,06 versus eculizumab 0,72, différence = 1,35 IC95%[-0,41 ; 3,10] ;
- Absence de transfusion : ravulizumab 90,3% versus eculizumab 84,9%, différence = 5,4% IC95%[-3,95 ; 15,15] ;
- Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine : ravulizumab 77,4% versus eculizumab 77,4%, différence = 0% IC95% [-11,85% ; 11,93%].

Critères de jugement secondaires exploratoires (à 26 semaines – population FAS)

Le protocole prévoyait une analyse descriptive de 5 autres critères secondaires d'efficacité à titre exploratoire et descriptif, notamment :

- Le nombre total d'unités transfusées : 43 unités dans le groupe ravulizumab (moyenne de 2,7 transfusions chez 10 patients) et 44 dans le groupe eculizumab (moyenne de 2,0 perfusions chez 14 patients) ;
- Le nombre d'événement vasculaire majeur (MAVE) : aucun événement rapporté ;
- Le pourcentage de patients avec une valeur normale du taux de LDH : 66% (n=64/97) versus 59,2% (n=58/98).

► Etude de préférence patients

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude de préférence des patients réalisée chez des patients inclus dans la phase de suivi de l'étude PNH-302 (« *A Substudy to Evaluate Patient Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* »). L'objectif était d'évaluer les préférences des patients et des médecins entre l'eculizumab et le ravulizumab. Les patients inclus avaient tous reçus à la fois le ravulizumab et l'eculizumab dans le cadre de l'étude PNH-302 et de sa phase de suivi.

L'enquête a porté sur 95 patients (dont 5 en France) parmi les 192 inclus dans la phase d'extension, cette taille d'échantillon ayant été prédéfinie et jugée suffisante pour démontrer la supériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de préférence.

Les résultats indiquent que 92,6% des patients interrogés avaient une préférence globale pour le traitement par ravulizumab versus 7,4% une préférence pour l'eculizumab ou pas de préférence. Les patients ont notamment indiqué une préférence pour le traitement par ravulizumab en termes de capacité à planifier des activités (98%), de fréquence des administrations (98%) et de contrôle de la fatigue (64%) et des symptômes autre que la fatigue (61%).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études deux études de phase III NPH-301 et NPH-302 à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) et de l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC développée pour les patients atteints de cancer. Seul le score FACIT-Fatigue a été évalué dans un but confirmatoire, car inclus dans la procédure séquentielle hiérarchisée des analyses secondaires.

L'échelle FACIT-Fatigue est basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la gestion des symptômes de fatigue en cas de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le score total va de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

Dans les deux études de phase III présentées, la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab a été observée en termes de variation du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 26 (cf. résultats de l'étude NPH-301 en 7.1.1 et de l'étude NPH-302 en 7.1.2). Néanmoins, s'agissant d'une étude ouverte, source de biais important pour l'évaluation de critères subjectifs, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément (PNH-301)

Tolérance générale

Au cours de la période d'évaluation principale de 26 semaines, 87,4% des patients (n=215/246) ont présenté au moins un événement indésirable (88,0% dans le groupe ravulizumab et 86,8% dans le groupe eculizumab). Un total de 1 122 EI a été rapportés.

La majorité des EI rapportés par les patients au cours de l'étude était de grade 1 ou de grade 2. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 3 était de 16,8% le groupe ravulizumab et de 15,7% dans le groupe eculizumab. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 4 était respectivement de 4,0% (n=5) et de 1,7% (n=2), tous associés à des valeurs biologiques anormales. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave était respectivement de 8,8% (n=11) et de 7,4% (n=9), le plus fréquent ayant été la fièvre (1 cas versus 2 cas). Tous les autres EI graves n'ont pas été rapportés chez plus de 1 patient dans les deux groupes de traitement. Au cours de la période d'évaluation principale, aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un EI. Trois patients ont dû interrompre temporairement les perfusions en raison d'un EI (2 patients dans le groupe ravulizumab et 1 dans le groupe eculizumab), le médicament a ensuite pu être administré.

EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients) étaient les suivants :

- Céphalée : 36,0% des patients du groupe ravulizumab et 33,1% des patients du groupe eculizumab ;
- Infection des voies respiratoires supérieures : 34,4% versus 35,5% ;
- Fièvre : 4,8% versus 10,7%. Aucun de ces événements n'est apparu au cours de l'administration du traitement.

Les autres EI fréquemment rapportés ($\geq 3\%$) sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 2. Événements indésirables rapportés chez au moins 3% des patients dans l'un des groupes de traitement dans l'étude PNH-301 (population de tolérance)

	Ravulizumab (n=125)	Eculizumab (n=121)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	4 (3,2)	5 (4,1)
Anémie	3 (2,4)	5 (4,1)
Affections cardiaque		
Palpitation	6 (4,8)	2 (1,7)
Affections gastro-intestinales		
Nausée	11 (8,8)	10 (8,3)
Diarrhée	10 (8,0)	5 (4,1)
Douleur abdominale	7 (5,6)	7 (5,8)
Dyspepsie	4 (3,2)	6 (5,0)
Vomissement	5 (4,0)	4 (3,3)
Douleur abdominale haute	4 (3,2)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	6 (4,8)	13 (10,7)
Fatigue	5 (4,0)	4 (3,3)
Douleur thoracique	2 (1,6)	5 (4,1)
Douleur au site de vaccination	4 (3,2)	0 (0,0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	11 (8,8)	18 (14,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (10,4)	7 (5,8)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	9 (7,2)	10 (8,3)
Herpès oral	2 (1,6)	5 (4,1)
Investigation		
Augmentation des ALAT	6 (4,8)	4 (3,3)
Augmentation des ASAT	6 (4,8)	3 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	6 (4,8)	6 (5,0)

El d'intérêt particulier

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un El d'intérêt particulier était de 13,6% dans le groupe ravulizumab et 10,7% dans le groupe eculizumab.

Les « réactions à la perfusion » ont été les plus fréquemment rapportés (éruption cutanée, rhinite allergique, hypersensibilité), tous de grade 1 et 2, avec une fréquence de 8,8% dans le groupe ravulizumab et de 8,3% dans le groupe eculizumab. Le seul El survenu au cours de l'administration du traitement à J15 était une réaction liée à une perfusion de grade 2 dans le groupe ravulizumab (douleur dorsale). Cet El a été résolu après une interruption de la perfusion pendant une heure et un traitement par un antispasmodique.

Trois cas d'angioedème ont été rapportés, tous dans le groupe ravulizumab (1 cas d'œdème labial et 2 cas d'urticaires). Deux cas de « trouble cardiaque », graves, ont été rapportés (un cas d'insuffisance ventriculaire gauche et un cas d'ischémie myocardique), également dans le groupe ravulizumab.

A 26 semaines, aucun cas d'infection à méningocoque ou de sepsis n'a été rapporté. Deux patients du groupe ravulizumab et 1 du groupe eculizumab ont rapporté un événement vasculaire majeur, tous 3 des thromboses.

Deux cas de thromboses sont survenus sous ravulizumab au cours de la phase d'extension à 52 semaines.

7.3.1.2 Etude chez les patients cliniquement stables précédemment traités par eculizumab (PNH-302)

Tolérance générale

Au cours de la période d'évaluation principale à 26 semaines, 87,7% des patients (n=171/195) ont présenté au moins un événement indésirable (87,6% dans le groupe ravulizumab et 87,8% dans le groupe eculizumab). Un total de 732 El a été rapporté.

La majorité des EI rapportés par les patients au cours de l'étude était de grade 1 ou de grade 2. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 3 était de 7,2% dans le groupe ravulizumab et de 14,3% dans le groupe eculizumab. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 4 était respectivement de 2,1% (n=2) et nul.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave était respectivement de 4,1% (n=4) et de 8,2% (n=8), le plus fréquent ayant été la fièvre (respectivement 0 et 3 cas). L'hémolyse a été rapportée chez 2 patients dans le groupe eculizumab. Tous les autres EIG n'ont pas été rapportés chez plus d'1 patient dans les deux groupes de traitement.

Au cours de la période d'évaluation principale, aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un EI. Deux patients ont dû interrompre temporairement le traitement dans le groupe ravulizumab en raison d'un EI (douleur au flanc et douleur dorsale), le traitement a pu être poursuivi par la suite.

EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients) étaient les suivants :

- Céphalée : 26,8% des patients du groupe ravulizumab et 17,3% des patients du groupe eculizumab ;
- Infection des voies respiratoires supérieures : 44,3% versus 43,9%, le plus fréquents ayant été la pharyngite ;

Parmi les autres EI les plus fréquents figuraient les troubles gastro-intestinaux et les troubles généraux (syndrome pseudo-grippal, fièvre, fatigue, ...) et les douleurs musculaires. Une anémie a été rapportée chez respectivement 6,2% et 3,1% des patients.

EI d'intérêt particulier

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI d'intérêt particulier était de 10,3% (n=10) dans le groupe ravulizumab et 5,1% (n=5) dans le groupe eculizumab.

Les « réactions à la perfusion » ont été les plus fréquemment rapportés (éruption cutanée, rhinite allergique, eczéma), tous de grade 1 et 2, avec une fréquence de 8,2% dans le groupe ravulizumab et de 3,1% dans le groupe eculizumab. Deux sont survenues au cours de l'administration du traitement avec 1 cas dans chacun des groupes.

Un cas d'angioedème a été rapporté, par un patient du groupe ravulizumab (1 cas d'urticaire). Un cas de « trouble cardiaque » a été rapporté dans le groupe eculizumab (palpitations).

Aucun cas d'infection à méningocoque, de sepsis ou d'événement cardiovasculaire majeur n'a été rapporté pendant ces 26 semaines. Deux MAVE dont 1 cas de thrombose sont survenus sous ravulizumab au cours de la phase d'extension à 52 semaines.

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

Risques importants identifiés	- Infection à méningocoque
	- Hémolyse sévère après l'arrêt du traitement chez des patients atteints d'HPN
Risques importants potentiels	- Immunogénicité
	- Infection sévère
	- Anomalie maligne et hématologique
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante

7.3.3 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : infections des voies respiratoires supérieures (très fréquent), rhinopharyngites (très fréquent) et céphalées (très fréquent). Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participants aux essais cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque ».

Les autres effets indésirables d'ULTOMIRIS (ravulizumab) fréquents mentionnés dans le RCP sont : sensations vertigineuses vomissements, nausées, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, rash, prurit, dorsalgie, arthralgies, myalgies, spasmes musculaires, fièvre, syndrome pseudo-grippal, fatigue, frissons, asthénie.

« Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les essais 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 vaccinés²¹. Les trois patients se sont rétablis tout en poursuivant le traitement par le ravulizumab.** 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), seul 1 patient (0,38 %) a 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. »

07.4 Résumé & discussion

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

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

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

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

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

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

► Efficacité (dont qualité de vie)

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

Cette étude ouverte de 26 semaines a randomisé 246 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément (125 dans le groupe ravulizumab et 121 dans le groupe eculizumab). Les patients

²¹ Il s'agissait de deux patients de l'étude de phase II ALXN1210 -PNH 201 et d'un patient de l'étude de phase Ib ALXN1210-PNH 103.

éligibles devaient présenter un taux de LDL $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN), associé à la présence dans les 3 mois précédant la sélection d'un ou plusieurs des signes ou symptômes de l'HPN suivants : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, difficultés respiratoires (dyspnée), anémie (hémoglobine < 10 g/dL), antécédents d'événement indésirable vasculaire majeur (incluant thrombose), dysphagie ou troubles de l'érection ou antécédents de transfusion de globules rouges en raison de l'HPN. Les patients avec antécédent de greffe ne pouvaient être inclus.

Les patients étaient âgés en moyenne de 45,5 ans, avec 13% de patients âgés d'au moins 65 ans. Plus de 80 % des patients des deux groupes avaient des antécédents de transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion, avec en moyenne 6 transfusions. Près de 85% présentaient une anémie, 63% une hématurie ou une hémoglobinurie, 32% une anémie aplasique et 5% un syndrome myélodysplasique. Le pourcentage de patients ayant un antécédent d'événement vasculaire majeur (MAVE) était de 13,6% dans le groupe ravulizumab et de 20,7% dans le groupe eculizumab.

Après 26 semaines de traitement, le ravulizumab a été non inférieur à l'eculizumab pour les deux 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].

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

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

Cette étude ouverte randomisée de 26 semaines a évalué le ravulizumab chez 195 patients stables sur le plan clinique ($LDH \leq 1,5 \times$ LSN) sous traitement par eculizumab depuis au moins 6 mois.

Les patients étaient âgés en moyenne de 47,7 ans, avec 13% de patients âgés d'au moins 65 ans. Plus de 87 % des patients n'avaient pas reçu de transfusion dans les 12 mois précédant l'inclusion. Environ 67% des patients présentaient une anémie, 49% une hématurie ou une hémoglobinurie, 37% une anémie aplasique et 5% un syndrome myélodysplasique. Un antécédent d'événement vasculaire majeur était connu pour 28,9% des patients du groupe ravulizumab et 22,4% du groupe eculizumab.

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

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

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

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les deux études de phase III à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) et de l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC développée pour les patients atteints de cancer. Seul le score FACIT-Fatigue a été

évalué dans un but confirmatoire, car inclus dans la procédure séquentielle hiérarchisée prédéfinie, mais dans une étude en ouvert, ce qui limite la portée de ces résultats sur ce critère subjectif. Les résultats suggèrent la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de variation du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 26.

► Tolérance

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

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

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

► Discussion

Seule la non-infériorité d'ULTOMIRIS (ravulizumab) a été démontrée dans deux études en ouvert par rapport à SOLIRIS (eculizumab) notamment sur le besoin transfusionnel et le contrôle de l'hémostase. La supériorité d'ULTOMIRIS (ravulizumab) sur ces critères n'a en effet pas été démontrée. Le profil de tolérance d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est apparu comparable à celui connu pour SOLIRIS (eculizumab).

La portée des résultats de ces deux études est limitée par :

- l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, l'une des principales causes de décès,
- la conduite de ces études de non-infériorité en ouvert : les critères principaux d'évaluation étant basés sur des critères biologiques objectifs, la probabilité d'un biais de mesure reste limitée mais on ne peut exclure un biais de suivi qui pourrait avoir un impact non quantifiable sur les résultats observés. Ce schéma en ouvert est de plus particulièrement problématique pour l'évaluation de la qualité de vie qui repose sur des critères subjectifs, ce qui ne permet aucune conclusion formelle des résultats observés sur ces critères. La Commission regrette l'absence de donnée de qualité de vie robuste pour cette spécialité dont le schéma d'administration permet une réduction de la fréquence de perfusion.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Un impact sur l'organisation des soins est attendu compte tenu des modalités d'administration qui permettent d'espacer les perfusions en comparaison à l'eculizumab (toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines), perfusions qui doivent être réalisées à l'hôpital sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

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

07.5 Programme d'études

Deux études sont en cours dans l'indication hémoglobinurie paroxystique nocturne :

- Etude pédiatrique ALXN1210-PNH-304 : étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, pharmacodynamique, tolérance et efficacité du ravulizumab chez les enfants et adolescents ;
- Registre International HPN : étude observationnelle internationale collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne. Un rapport biannuel est déjà transmis à la HAS.
- Etude de pharmacocinétique ALXN1210-PNH-303, en ouvert, visant à démontrer la non-infériorité pharmacocinétique du ravulizumab administré en sous-cutanée (nouvelle forme galénique) versus ravulizumab en IV chez des adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne traités actuellement par eculizumab.

D'autres études sont en cours dans des indications autres que celle concernée par la demande d'inscription :

- Syndrome Hémolytique Urémique atypique (SHUa) : étude de phase 3 non comparative chez des adultes et adolescents naïfs de traitement par inhibiteur du complément (ALXN1210-aHUS-311), étude de phase 3 non comparative chez des enfants et adolescents naïfs de traitement par inhibiteur du complément (ALXN1210-aHUS-312), registre International SHUa ;
- Myasthénie acquise Généralisée (MG) : étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluent la sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément (ALXN1210-306) ;
- Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) : étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, contrôlée versus placebo (en externe), évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez des patients adultes (ALXN1210-304) ;
- Scièreose Latérale Amyotrophique (SLA) : étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab versus placebo (CHAMPION-ALS).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication validée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription⁷.

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

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

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

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un nouvel inhibiteur du complément qui a démontré une efficacité non-inférieure à celle de SOLIRIS (eculizumab) en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel, aussi bien chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qu'en relais de

l'eculizumab (SOLIRIS) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.

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

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

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

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

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

Dans la mesure où ULTOMIRIS (ravulizumab) est un inhibiteur de la protéine C5 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal 2020¹. De plus, et comme pour l'inhibiteur de la protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)², la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par ULTOMIRIS (ravulizumab).

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

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf. RCP).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

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

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'hémolyse.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, l'eculizumab (autre inhibiteur du complément).

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité (études de non-infériorité en ouvert versus eculizumab et absence de donnée sur la prévention des événements thromboemboliques à long terme),
- de l'impact attendu sur l'organisation des soins et de l'amélioration attendue du parcours de santé du patient, du fait d'une diminution de la fréquence des perfusions en comparaison à l'eculizumab (toutes les deux semaines avec eculizumab et toutes les 8 semaines avec ravulizumab) mais de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS (ravulizumab) est important dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- la démonstration de la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel après 26 semaines de traitement, sans démonstration d'une supériorité, dans deux études en ouvert,
- la pertinence des critères de jugement évalués, mais l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,

- le profil de tolérance comparable à celui de l'eculizumab observé dans les études disponibles,
 - l'amélioration attendue des conditions de soin du fait des modalités d'administration des perfusions permettant d'en diminuer la fréquence en comparaison à l'eculizumab (toutes les 8 semaines pour le ravulizumab versus toutes les deux semaines pour l'eculizumab),
- la Commission de la transparence considère qu'ULTOMIRIS (ravulizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :
- qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie,
 - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

09.3 Population cible

La population cible d'ULTOMIRIS (ravulizumab) est définie par les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

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

L'HPN est une maladie rare dont la prévalence exacte est mal connue. D'après les données d'Orphanet, elle est estimée à 1/80 000²² personnes en France. Après extrapolation à la population française adulte²³, environ 650 patients seraient ainsi atteints d'HPN en France.

Parmi les patients atteints d'HPN, ceux ne relevant pas d'un traitement par ULTOMIRIS (ravulizumab) est difficilement quantifiable (patients ne présentant pas d'hémolyse indiquant une forte activité de la maladie, et patients déjà sous eculizumab qui ne sont pas stables sur le plan clinique après un traitement depuis au moins les 6 derniers mois).

Compte tenu de ces éléments, la population cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) peut être estimée à 650 patients au maximum.

²² Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019.

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

²³ D'après les données de l'INSEE au 1^{er} janvier 2020, la France comptait environ 52 642 000 personnes âgées de 18 ans ou plus.

Calendrier d'évaluation	Dates d'examen et d'adoption : 9 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Partie prenante : association Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne France Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>ULTOMIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 669 4 1)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 02/07/2019 (procédure centralisée)
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