

MENTIONS LEGALES

Ultomiris® 300 mg/3 mL
Ultomiris® 1 100 mg/11 mL
Ultomiris® 300 mg/30 mL
solution à diluer pour perfusion
Ravulizumab

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion
Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion
Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ultomiris est une formulation de ravulizumab, produit en culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 3 mL contient 300 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (4,6 mg par flacon de 3 mL)

Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 11 mL contient 1 100 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (16,8 mg par flacon de 11 mL)

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 30 mL contient 300 mg de ravulizumab (10 mg/mL).
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

Excipient(s) à effet notoire :
Sodium (115 mg par flacon de 30 mL)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

Solution translucide, transparente à jaunâtre, de pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Solution transparente à translucide, de couleur légèrement blanchâtre, de pH 7,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Ultomiris est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

- qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques 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.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Ultomiris est indiqué pour le traitement du SHUa chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

Myasthénie acquise généralisée (MG)

Ultomiris est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la MG chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACh).

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

Ultomiris est indiqué pour le traitement de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN, de SHUa, de MG ou de NMOSD

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

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

Tableau 1 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids chez les patients adultes pesant 40 kg ou plus

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

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

Les instructions pour l'instauration du traitement chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément ou en cas de relais de l'eculizumab sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab

Population	Dose de charge de ravulizumab en fonction du poids	Moment de la première dose d'entretien de ravulizumab en fonction du poids
Patients n'étant pas sous traitement par le ravulizumab ou l'eculizumab	Lors de l'instauration du traitement	2 semaines après la dose de charge de ravulizumab
Patients sous traitement par l'eculizumab	Lors de la prochaine dose d'eculizumab planifiée	2 semaines après la dose de charge de ravulizumab

Patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa

Patients pédiatriques dont le poids est ≥ 40 kg

Ces patients doivent être traités conformément au schéma posologique recommandé chez l'adulte (tableau 1).

Patients pédiatriques dont le poids est ≥ 10 kg et < 40 kg

Pour les patients pédiatriques dont le poids est compris entre ≥ 10 kg et < 40 kg, les posologies en fonction du poids et les intervalles posologiques sont présentés dans le tableau 3.

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée deux semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées selon le schéma posologique en fonction du poids indiqué dans le tableau 3, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Tableau 3 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids pour les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa dont le poids est inférieur à 40 kg

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 10 à < 20	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30	900	2 100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40	1 200	2 700	Toutes les 8 semaines

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

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

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

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

Chez les patients adultes atteints de MG ou de NMOSD, le traitement par le ravulizumab n'a été étudié que dans le cadre d'une administration chronique (voir rubrique 4.4).

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de MG de classe V de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).

Administration de doses supplémentaires après un traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Il a été démontré que le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV) diminue les concentrations sériques du ravulizumab. Une dose supplémentaire de ravulizumab est nécessaire en cas de traitement par EP, PP ou IgIV (tableau 4).

Tableau 4 : Dose supplémentaire de ravulizumab après un traitement par EP, PP ou IgIV

Poids (kg)	Dose de ravulizumab la plus récente (mg)	Dose supplémentaire (mg) après chaque séance d'EP ou de PP	Dose supplémentaire (mg) après la fin d'un cycle de traitement par IgIV
≥ 40 à < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 à < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Moment d'administration de la dose supplémentaire de ravulizumab		Dans les 4 heures suivant chaque séance d'EP ou de PP	Dans les 4 heures suivant la fin d'un cycle de traitement par IgIV

Abbréviations : IgIV = immunoglobulines intraveineuses, kg = kilogrammes, EP = échange plasmatique, PP = plasmaphérèse.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MG ou de NMOSD 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 dans les études cliniques chez les patients âgés atteints d'HPN, de SHUa ou de NMOSD soit limitée.

Insuffisance rénale

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

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 ou de SHUa pesant moins de 10 kg n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez les enfants atteints de MG ou de NMOSD n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse uniquement.

Le médicament doit être administré à l'aide d'un filtre de 0,2 µm et ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec Ultomiris 300 mg/3 mL ou 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion.

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Ultomiris solution à diluer pour perfusion est présenté en flacons de 3 mL et 11 mL (100 mg/mL) et doit être dilué pour obtenir une concentration finale de 50 mg/mL. Après dilution, Ultomiris doit être administré par perfusion intraveineuse en utilisant une pompe de type pousse-seringue ou une pompe à perfusion pendant une durée minimale de 0,17 à 1,3 heure (soit 10 à 75 minutes) en fonction du poids (voir le tableau 5 et le tableau 6 ci-dessous).

Tableau 5 : Débit d'administration des doses pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 à < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 à < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 à < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 à < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Poids au moment du traitement.

^b Dans les indications d'HPN et de SHUa uniquement.

Tableau 6 : Débit d'administration des doses supplémentaires d'Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose supplémentaire ^b (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heure)
≥ 40 à < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 à < 100	600	12 (0,20)

	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Poids au moment du traitement.

^b Voir le tableau 4 pour la dose supplémentaire de ravulizumab à sélectionner.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Ultomiris solution à diluer pour perfusion est présenté en flacon de 30 mL (10 mg/mL) et doit être dilué à une concentration finale de 5 mg/mL. Après dilution, Ultomiris doit être administré par perfusion intraveineuse en utilisant une pompe de type pousse-seringue ou une pompe à perfusion pendant une durée minimale de 0,4 à 3,3 heures (soit 22 à 194 minutes) en fonction du poids (voir le tableau 7 et le tableau 8 ci-dessous).

Tableau 7 : Débit d'administration des doses pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 à < 30 ^b	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 à < 40 ^b	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 à < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 à < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Poids au moment du traitement.

^b Dans les indications d'HPN et de SHUa uniquement.

Tableau 8 : Débit d'administration des doses supplémentaires d'Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose supplémentaire ^b (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heure)
≥ 40 à < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
≥ 60 à < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Poids au moment du traitement.

^b Voir le tableau 4 pour la dose supplémentaire de ravulizumab à sélectionner.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).
- Patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins qu'ils ne reçoivent une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après vaccination (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administrés doivent être clairement enregistrés.

Infection à méningocoque grave

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation du ravulizumab augmente la prédisposition du patient à une infection/une septicémie à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir (voir rubrique 4.8). Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par le ravulizumab, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par ravulizumab soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par le ravulizumab a été initié dans un délai inférieur à deux semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à deux semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérotypes A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. En cas de relais de l'eculizumab, le médecin doit s'assurer que la vaccination antiméningococcique du patient est à jour conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections/de septicémie à méningocoque graves ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par le ravulizumab et chez des patients traités par d'autres inhibiteurs de la voie terminale du complément. Tous les patients doivent être surveillés afin que tout signe précoce d'infection et de septicémie à méningocoque puisse être détecté, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par des antibiotiques appropriés si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent remettre aux patients la brochure d'information patient et la carte patient.

Vaccination

Avant l'instauration du traitement par le ravulizumab, il est recommandé que les patients soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de leur maladie puissent être surveillés.

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre *Haemophilus influenzae* et contre les infections à pneumocoque, et respecter scrupuleusement les recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

Autres infections systémiques

Le traitement par le ravulizumab doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. Le ravulizumab inhibe l'activation de la voie terminale du complément ; par conséquent, les patients peuvent présenter une prédisposition accrue aux infections causées par *Neisseria* sp. et par des bactéries encapsulées. Des cas d'infections graves à *Neisseria* sp. (autres que *Neisseria meningitidis*), notamment des infections gonococciques disséminées, ont été

rapportées.

Les patients doivent être informés des mentions figurant dans la notice d'information afin d'être sensibilisés à la possibilité d'infections potentiellement graves ainsi qu'à leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients des mesures de prévention de la gonorrhée.

Réactions liées à la perfusion

L'administration du ravulizumab peut entraîner des réactions systémiques liées à la perfusion et des réactions allergiques ou d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction liée à la perfusion systémique avec apparition de signes d'instabilité cardiovasculaire ou de détresse respiratoire, l'administration de ravulizumab doit être arrêtée et des mesures de support appropriées doivent être mises en place.

Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par le ravulizumab, ils doivent être étroitement suivis afin que tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave puisse être détecté ; celle-ci est mise en évidence par une élévation du taux sérique de LDH (lactate déshydrogénase) associée à une diminution soudaine de la taille du clone HPN ou du taux d'hémoglobine ou par la réapparition de symptômes tels que : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, difficultés respiratoires (dyspnée), événement indésirable vasculaire majeur (incluant thromboses), dysphagie, ou troubles de l'érection. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par le ravulizumab doit se poursuivre pendant au moins 16 semaines pour détecter toute hémolyse et toute autre réaction. En cas d'apparition de signes et de symptômes d'hémolyse après l'interruption, y compris une élévation du taux de LDH, la reprise du traitement par le ravulizumab doit être envisagée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de SHUa

Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'interruption du traitement par le ravulizumab. Dans une étude observationnelle prospective à long terme, l'interruption du traitement par inhibiteur de la protéine C5 du complément (eculizumab) a entraîné un taux 13,5 fois supérieur de récurrence de MAT et il a été observé une tendance à la diminution de la fonction rénale par rapport aux patients ayant poursuivi le traitement.

Si les patients doivent interrompre le traitement par le ravulizumab, ils doivent être étroitement suivis de manière continue afin que tout signe ou symptôme de MAT puisse être détecté. Toutefois, le suivi peut s'avérer insuffisant pour prédire ou prévenir des complications de MAT sévères.

Après l'interruption du traitement, les complications de MAT peuvent être identifiées si l'un des critères suivants est observé :

- au moins 2 des résultats d'analyses biologiques suivants observés simultanément : diminution du nombre de plaquettes de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par le ravulizumab ; augmentation du taux de créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab ; ou augmentation du taux de LDH sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir durant le traitement par le ravulizumab (les résultats doivent être confirmés par une deuxième mesure) ;

ou

- l'un des symptômes de MAT suivants : modifications de l'état mental ou convulsions ou autres manifestations extrarénales de MAT incluant : anomalies cardiovasculaires, péricardite, symptômes gastro-intestinaux/diarrhée ; ou thrombose.

En cas de survenue de complications de MAT après l'interruption du traitement par le ravulizumab, il convient d'envisager la reprise du traitement par le ravulizumab, en commençant par la dose de charge et la dose d'entretien (voir rubrique 4.2).

Interruption du traitement chez les patients atteints de MG

La MG étant une maladie chronique, les patients bénéficiant du traitement par le ravulizumab qui interrompent le traitement doivent être surveillés afin que les symptômes de la maladie sous-jacente puissent être détectés. En cas de survenue de symptômes de la MG après l'interruption du traitement, la reprise du traitement par le ravulizumab doit être envisagée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de NMOSD

La NMOSD étant une maladie chronique, les patients bénéficiant du traitement par le ravulizumab qui interrompent le traitement doivent être surveillés afin que les symptômes de poussée de la NMOSD puissent être détectés. En cas de survenue de symptômes de poussée de la NMOSD après l'interruption du traitement, la reprise du traitement par le ravulizumab doit être envisagée.

Relais de l'eculizumab par le ravulizumab

Le traitement par le ravulizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints de MG qui ne répondent pas au schéma posologique autorisé de l'eculizumab.

Teneur en sodium

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,18 g de sodium par volume de 72 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 9,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 2,65 g de sodium par volume de 720 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 133 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Étant donné l'effet inhibiteur potentiel du ravulizumab sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, le ravulizumab peut diminuer les effets pharmacodynamiques attendus du rituximab.

Un traitement chronique par immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) peut interférer avec le mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux tels que le ravulizumab induit par le récepteur Fc endosomal néonatal (FcRn) et donc diminuer les concentrations sériques du ravulizumab.

Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations en cas de traitement concomitant par EP, PP ou IgIV.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte.

Il n'a pas été réalisé d'étude préclinique de toxicité sur la reproduction avec le ravulizumab (voir la rubrique 5.3). Des études de toxicité sur la reproduction ont été réalisées chez la souris avec la

molécule murine analogue BB5.1 afin d'évaluer les effets de l'inhibition de la protéine C5 sur le système reproducteur. Il n'a pas été identifié de toxicité spécifique du produit sur la reproduction dans ces études. Dans la mesure où les immunoglobulines G (IgG) humaines traversent la barrière placentaire humaine, le ravulizumab est susceptible de provoquer une inhibition de la voie terminale du complément au niveau de la circulation fœtale.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Chez les femmes enceintes, l'utilisation du ravulizumab peut être envisagée après une évaluation du rapport bénéfice/risque.

Allaitement

On ne sait pas si le ravulizumab est excrété dans le lait maternel. Lors des études précliniques de toxicité sur la reproduction réalisées chez la souris avec la molécule murine analogue BB5.1, il n'a pas été identifié d'effets indésirables chez les petits suite à la consommation du lait de mères traitées.

Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Dans la mesure où de nombreux médicaments et immunoglobulines sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le ravulizumab et jusqu'à 8 mois après la fin du traitement.

Fertilité

Aucune étude préclinique spécifique des effets du ravulizumab sur la fertilité n'a été réalisée.

Dans les études précliniques de toxicité sur la reproduction réalisées chez la souris avec la molécule murine analogue BB5.1, il n'a pas été identifié d'effets indésirables sur la fertilité des femelles ou des mâles traités.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ultomiris n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le ravulizumab sont : céphalées (30 %), infection des voies respiratoires supérieures (21,1 %), rhinopharyngite (20,1 %), diarrhée (18,1 %), pyrexie (17,6 %), nausées (14,6 %), arthralgie (14,1 %), dorsalgie (13,5 %), fatigue (13,1 %), douleurs abdominales (12,3 %), vertiges (10,5 %) et infection des voies urinaires (10,2%). Les effets indésirables les plus graves sont les infections à méningocoque (0,7 %), incluant septicémies à méningocoque, encéphalites méningococciques et infections à méningocoque (voir rubrique 4.4), et l'infection gonococcique disséminée (0,2 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 9 présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infections et infestations	Infection des voies urinaires ^a , infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite		Infection à méningocoque ^b , infection gonococcique disséminée ^c
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ^e	Réaction anaphylactique ^d
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales	Vomissements, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, prurit, rash	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, dorsalgie	Myalgie, contractures musculaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, fatigue	Syndrome pseudo-grippal, frissons, asthénie	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction liée à la perfusion	

^a Le terme « infection des voies urinaires » inclut les termes préférentiels « infection des voies urinaires », « infection bactérienne des voies urinaires », « infection des voies urinaires à entérocoques » et « infection des voies urinaires par colibacille ».

^b Le terme « infection à méningocoque » inclut les termes préférentiels « infection à méningocoque », « septicémie à méningocoque » et « encéphalite méningococcique ».

^c Le terme « infection gonococcique disséminée » inclut les termes préférentiels « infection gonococcique disséminée » et « infection gonococcique ».

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

^e Le terme « hypersensibilité » regroupe les termes préférentiels « hypersensibilité médicamenteuse avec lien de causalité » et « hypersensibilité ».

Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie/encéphalite à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les études cliniques, moins de 1 % des patients ont développé une infection à méningocoque grave pendant le traitement par ravulizumab ; tous étaient des adultes atteints d'HPN ou de NMOSD et étaient vaccinés. Voir la rubrique 4.4 pour les informations sur la prévention et le traitement lors d'une suspicion d'infection à méningocoque. Chez les patients traités par ravulizumab, les infections à méningocoque se sont présentées sous forme de septicémie à méningocoque ou d'encéphalite méningococcique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'infection à méningocoque et avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

Réactions à la perfusion

Les réactions à la perfusion ont été fréquentes (≥ 1 %) dans les études cliniques. Ces événements, qui étaient d'intensité légère à modérée et transitoires, comprenaient : dorsalgie, douleurs abdominales, contractures musculaires, chute de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle,

frissons, gêne dans un membre, hypersensibilité (réaction allergique), dysgueusie (goût désagréable) et somnolence. Ces réactions n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par le ravulizumab.

Immunogénicité

Dans les études réalisées chez des patients adultes atteints d'HPN (n = 475), dans une étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (N = 13), dans les études chez des patients atteints de SHUa (n = 89), dans une étude chez des patients atteints de MG (n = 86) et dans une étude chez des patients atteints de NMOSD (n = 58), 2 patients (0,3 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du traitement par le ravulizumab (un patient adulte atteint d'HPN et un patient adulte atteint de SHUa). Ces anticorps anti-médicament étaient de nature transitoire, de faible titre et n'étaient pas corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables.

Population pédiatrique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Chez les patients atteints d'HPN (N = 13, âgés de 9 ans à 17 ans) inclus dans l'étude pédiatrique menée dans l'HPN (ALXN1210-PNH-304), le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'HPN étaient des douleurs abdominales, des nausées, une rhinopharyngite et des céphalées survenues chez trois patients (23,1 %).

Syndrome d'anémie hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Chez les patients présentant un SHUa (N = 34, âgés de 10 mois à moins de 18 ans) inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312, le profil de sécurité du ravulizumab s'est révélé similaire à celui observé chez les patients adultes présentant des signes de SHUa. Les profils de sécurité dans les différentes tranches d'âge de la population pédiatrique se sont avérés similaires. Les données de sécurité chez les patients âgés de moins de 2 ans sont limitées à quatre patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>20%) chez les patients pédiatriques étaient la pyrexie, vomissements, diarrhée, céphalées, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et douleurs abdominales.

Myasthénie acquise généralisée (MG)

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints de MG.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints de NMOSD.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, et le patient doit être étroitement surveillé afin que des signes ou symptômes d'effets indésirables puissent être détectés et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du complément, Code ATC : L04AJ02

Mécanisme d'action

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal de type IgG_{2/4k} qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément, ce qui inhibe son clivage en C5a (l'anaphylatoxine pro-inflammatoire) et C5b (la sous-unité d'initiation du complexe d'attaque membranaire [CAM ou C5b-9]) et empêche la génération du complexe C5b-9. Le ravulizumab préserve les composants précoces de l'activation du complément qui sont essentiels à l'opsonisation des microorganismes et à l'élimination des complexes immuns.

Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de ravulizumab chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément ou préalablement traités par l'eculizumab dans les études de phase III, il a été observé à la fin de la première perfusion une inhibition immédiate, complète et maintenue de la protéine C5 libre sérique (concentration < 0,5 µg/mL), qui a persisté pendant toute la période de traitement de 26 semaines chez tous les patients. Une inhibition immédiate et complète de la protéine C5 sérique libre a également été observée chez les patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa, chez les patients adultes atteints de MG et chez les patients adultes atteints de NMOSD à la fin de la première perfusion et pendant toute la période de traitement principale.

L'ampleur et la durée de la réponse pharmacodynamique chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MG ou de NMOSD dépendaient de l'exposition au ravulizumab. Des taux de protéine C5 libre inférieurs à 0,5 µg/mL étaient corrélés à un contrôle maximal de l'hémolyse intravasculaire et à une inhibition complète de la voie terminale du complément. Dans la MG, l'activation de la voie terminale du complément entraîne un dépôt de CAM au niveau de la jonction neuromusculaire et une altération de la transmission neuromusculaire. Dans la NMOSD, l'activation de la voie terminale du complément provoque la formation du CAM et une inflammation induite par la protéine C5a, une nécrose des astrocytes et une atteinte des cellules gliales et des neurones environnants.

Efficacité et sécurité cliniques

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab chez les patients adultes atteints d'HPN ont été évaluées au cours de deux études de phase III randomisées en ouvert, contrôlées contre comparateur actif :

- une étude menée chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément,
- une étude menée chez des patients adultes atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab qui étaient stables sur le plan clinique après traitement par l'eculizumab depuis au moins 6 mois.

Le ravulizumab était administré conformément à la posologie recommandée à la rubrique 4.2 (4 perfusions de ravulizumab sur 26 semaines), alors que l'eculizumab était administré selon la posologie autorisée de 600 mg par semaine pendant les 4 premières semaines et 900 mg toutes les 2 semaines (15 perfusions sur 26 semaines).

Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant, ou lors de, l'instauration du traitement par le ravulizumab ou l'eculizumab ou une antibioprophyllaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Dans les deux études de phase III, il n'y avait aucune différence notable en termes de caractéristiques démographiques ou initiales entre les groupes de traitement par le ravulizumab et l'eculizumab. Les antécédents transfusionnels sur 12 mois étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et l'eculizumab dans chacune des études de phase III.

Étude chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément (ALXN1210-PNH-301)

L'étude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément était une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 26 semaines menée chez 246 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément avant l'inclusion dans l'étude, suivie d'une période d'extension à long terme au cours de laquelle tous les patients ont reçu le ravulizumab. Les patients éligibles à cette étude devaient présenter un niveau élevé d'activité de la maladie, défini par un taux de LDH $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) lors de la sélection, associé à la présence dans les trois 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.

Plus de 80 % des patients des deux groupes de traitements avaient des antécédents de transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. La majorité de la population de patients naïfs d'inhibiteur du complément de l'étude présentaient une hémolyse élevée lors de l'inclusion ; 86,2 % des patients inclus avaient un taux de LDH élevé $\geq 3 \times$ LSN, ce qui est une mesure directe de l'hémolyse intravasculaire dans le cadre de l'HPN.

Le tableau 10 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inclus dans l'étude menée chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément, sans différence cliniquement significative notable observée entre les groupes de traitement.

Tableau 10 : Caractéristiques initiales dans l'étude menée chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Âge (ans) lors du diagnostic d'HPN	Moyenne (ET)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Médiane	34,0	36,5
	Min, max	15, 81	13, 82
Âge (ans) lors de la première perfusion dans l'étude	Moyenne (ET)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Médiane	43,0	45,0
	Min, max	18, 83	18, 86
Sexe (n, %)	Masculin	65 (52,0)	69 (57,0)
	Féminin	60 (48,0)	52 (43,0)
Taux de LDH avant traitement	Moyenne (ET)	1 633,5 (778,75)	1 578,3 (727,06)
	Médiane	1 513,5	1 445,0
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire au cours des 12 mois précédant la première dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unités de concentré érythrocytaire transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose	Total	925	861
	Moyenne (ET)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Médiane	6,0	6,0
Taille totale du clone HPN érythrocytaire	Médiane	33,6	34,2
Taille totale du clone HPN granulocytaire	Médiane	93,8	92,4

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN ^a avant le consentement éclairé	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anémie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hématurie ou hémoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Anémie aplasique		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuffisance rénale		19 (15,2)	11 (9,1)
Syndrome myéodysplasique		7 (5,6)	6 (5,0)
Complications liées à la grossesse		3 (2,4)	4 (3,3)
Autre ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

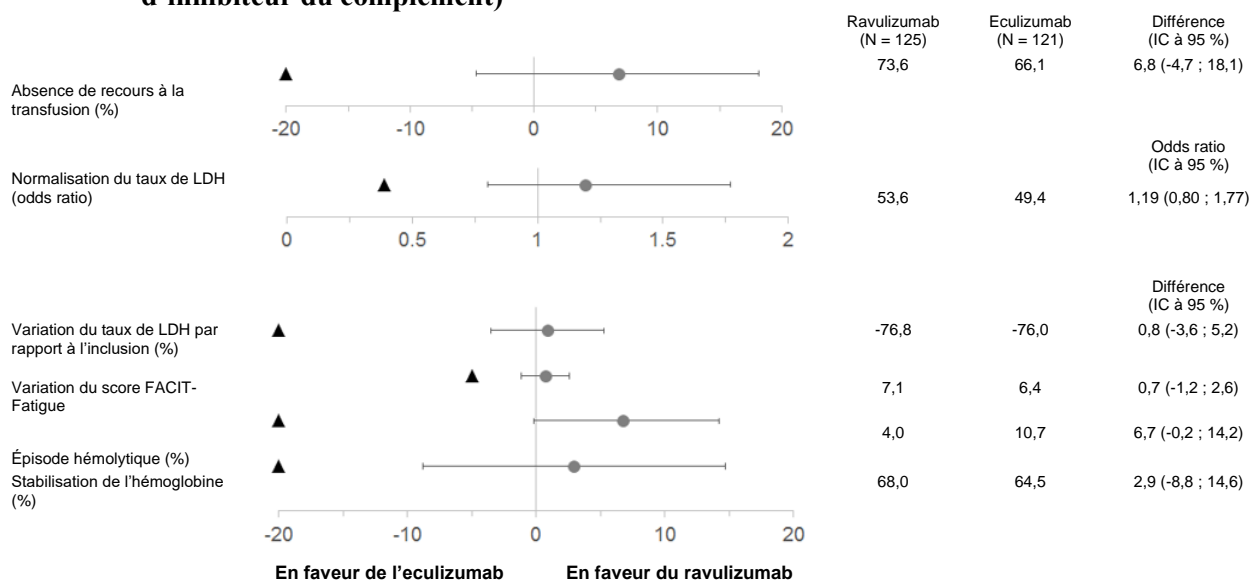
^a D'après les antécédents médicaux.

^b La catégorie « autre » indiquée sur le cahier d'observation incluait : thrombopénie, insuffisance rénale chronique, pancytopenie, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient l'absence de recours à la transfusion et l'hémolyse mesurée directement par la normalisation du taux de LDH (taux de LDH $\leq 1 \times$ LSN ; la LSN du taux de LDH est de 246 U/L). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion, la modification de la qualité de vie (questionnaire FACIT-Fatigue), le pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique et le pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine.

Le ravulizumab s'est avéré non inférieur à l'eculizumab pour les deux co-critères principaux d'évaluation, à savoir l'absence de recours à la transfusion de concentré érythrocytaire conformément aux recommandations du protocole et la normalisation du taux de LDH entre le jour 29 et le jour 183 et pour les quatre principaux critères d'évaluation secondaires (figure 1).

Figure 1 : Analyse des co-critères principaux d'évaluation et des critères d'évaluation secondaires – Population complète d'analyse (étude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément)



Note : le triangle noir indique les marges de non-infériorité et les points gris indiquent les estimations ponctuelles.

Abréviations : LDH = lactate déshydrogénase ; IC = intervalle de confiance ; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (évaluation fonctionnelle dans le traitement des maladies chroniques).

L'analyse finale de l'efficacité a porté sur l'ensemble des patients ayant été traités par le ravulizumab (n = 244), chez lesquels la durée médiane de traitement était de 1 423 jours. L'analyse finale a confirmé que les réponses au traitement par le ravulizumab observées pendant la période d'évaluation principale étaient maintenues pendant toute la durée de l'étude.

Étude chez des patients adultes atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

L'étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab était une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 26 semaines menée chez 195 patients atteints d'HPN qui étaient stables sur le plan clinique ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) après avoir été traités par l'eculizumab pendant au moins les 6 mois précédents, suivie d'une période d'extension à long terme au cours de laquelle tous les patients ont reçu le ravulizumab

Les antécédents médicaux d'HPN étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et par l'eculizumab. Les antécédents transfusionnels sur 12 mois étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab et par l'eculizumab et plus de 87 % des patients des deux groupes de traitement n'avaient pas reçu de transfusion dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. 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 %.

Le tableau 11 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inclus dans l'étude menée chez des patients préalablement traités par l'eculizumab, sans différence clinique significative notable observée entre les groupes de traitement.

Tableau 11 : Caractéristiques initiales dans l'étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 97)	Ecuzumab (n = 98)
Âge (ans) lors du diagnostic d'HPN	Moyenne (ET)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Médiane	32,0	35,0
	Min, max	6, 73	11, 74
Âge (ans) lors de la première perfusion dans l'étude	Moyenne (ET)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Médiane	45,0	49,0
	Min, max	18, 79	23, 77
Sexe (n, %)	Masculin	50 (51,5)	48 (49,0)
	Féminin	47 (48,5)	50 (51,0)
Taux de LDH avant le traitement	Moyenne (ET)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Médiane	224,0	234,0
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unités de concentré érythrocytaire/sang total transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose	Total	103	50
	Moyenne (ET)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Médiane	4,0	2,5
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN ^a avant le consentement éclairé	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anémie	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hématurie ou hémoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)
	Anémie aplasique	34 (35,1)	39 (39,8)
	Insuffisance rénale	11 (11,3)	7 (7,1)
	Syndrome myélodysplasique	3 (3,1)	6 (6,1)
	Complications liées à la grossesse	4 (4,1)	9 (9,2)
	Autre ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

^a D'après les antécédents médicaux.

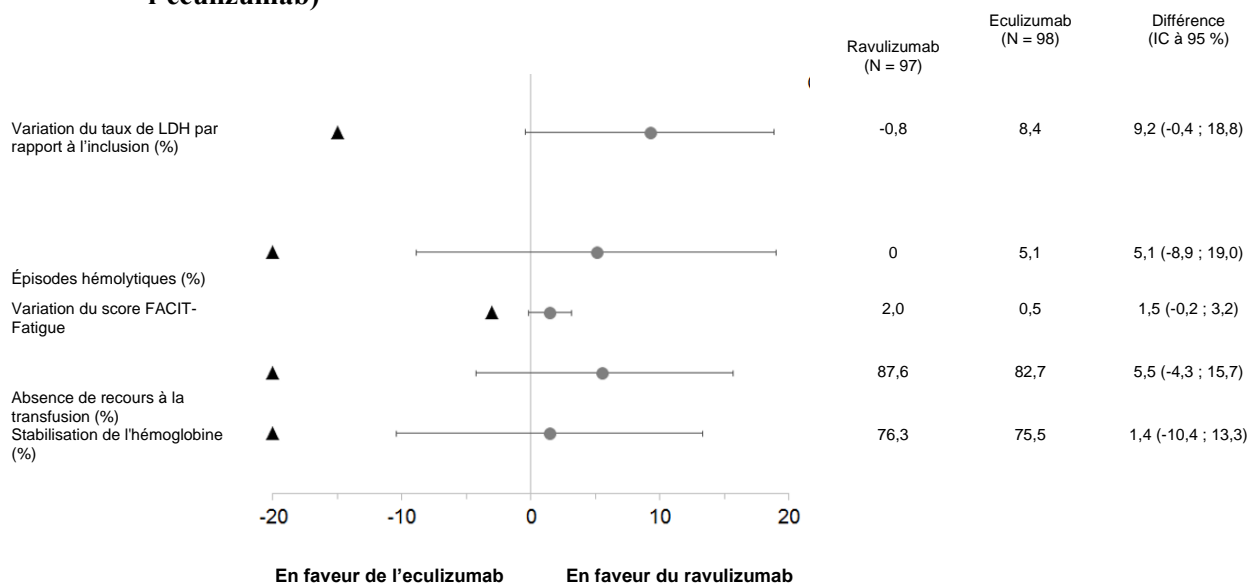
^b La catégorie « autre » incluait thrombopénie, insuffisance rénale, pancytopenie, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies.

Le critère d'évaluation principal était l'hémolyse, mesurée par la variation relative du taux de LDH par rapport à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de patients

présentant un épisode hémolytique, la qualité de vie (questionnaire FACIT-Fatigue), l'absence de recours à la transfusion et le pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine.

Le ravulizumab s'est avéré non inférieur à l'eculizumab pour le critère d'évaluation principal, à savoir la variation relative du taux de LDH entre l'inclusion et le jour 183, et pour les quatre principaux critères d'évaluation secondaires (figure 2).

Figure 2 : Analyse du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires – Population complète d'analyse (étude chez des patients préalablement traités par l'eculizumab)



Note : le triangle noir indique les marges de non-infériorité et le point gris indique les estimations ponctuelles.

Abréviations : LDH = lactate déshydrogénase ; IC = intervalle de confiance.

L'analyse finale de l'efficacité a porté sur l'ensemble des patients préalablement traités par le ravulizumab (n = 192), chez lesquels la durée médiane de traitement était de 968 jours. L'analyse finale a confirmé que les réponses au traitement par le ravulizumab observées pendant la période d'évaluation principale étaient maintenues pendant toute la durée de l'étude.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Étude chez les patients adultes atteints de SHUa (ALXN1210-aHUS-311)

L'étude chez l'adulte était une étude de phase III multicentrique, à bras unique, menée chez des patients atteints de SHUa documenté, naïfs de traitement par inhibiteur du complément avant leur inclusion dans l'étude et présentant des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Après une période d'évaluation initiale de 26 semaines, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension de l'étude d'une durée allant jusqu'à 4,5 ans.

Au total, 58 patients atteints de SHUa documenté ont été inclus. Selon les critères d'inclusion, les patients présentant une MAT due à un déficit en une désintégrine et métalloprotéase possédant un motif de thrombospondine de type 1, un 13^e membre de la famille ADAMTS (ADAMTS13), un syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli* producteur de toxines Shiga (SHU à STEC) ou un déficit en cobalamine C étaient exclus. Deux patients ont été exclus de la population complète d'analyse en raison d'un diagnostic confirmé de SHU à STEC. Quarante-vingt-treize pour cent des patients présentaient des signes (aux niveaux cardiovasculaire, pulmonaire, du système nerveux central, gastro-intestinal, cutané et musculo-squelettique) ou des symptômes extrarénaux de SHUa lors de l'inclusion.

Le tableau 12 présente les caractéristiques démographiques et initiales des 56 patients adultes inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-311 qui ont constitué la population complète d'analyse.

Tableau 12 : Caractéristiques initiales dans l'étude menée chez des patients adultes

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (N = 56)
Âge (ans) lors de la première perfusion	Moyenne (ET) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sexe		
Masculin	n (%)	19 (33,9)
Origine ethnique	n (%)	
Asiatique		15 (26,8)
Caucasienne		29 (51,8)
Non connue/Autre		12 (21,4)
Antécédents de greffe	n (%)	8 (14,3)
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang	n Médiane (min, max)	56 95,25 (18, 473)
Hémoglobine (g/L), sang	n Médiane (min, max)	56 85,00 (60,5, 140)
LDH (U/L), sérum	n Médiane (min, max)	56 508,00 (229,5, 3 249)
DFGe (mL/min/1,73 m ²)	n (%) Médiane (min, max)	55 10,00 (4, 80)
Patients sous dialyse	N (%)	29 (51,8)
Patientes en postpartum	N (%)	8 (14,3)

Note : les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients.

Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum.

Le critère d'évaluation principal était la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, attestée par une normalisation des paramètres hématologiques (plaquettes $\geq 150 \times 10^9/L$ et LDH $\leq 246 U/L$) et une amélioration $\geq 25 \%$ de la créatininémie par rapport à l'inclusion. Les patients devaient satisfaire à chaque critère de réponse complète de la MAT lors de deux évaluations distinctes réalisées à intervalle d'au moins quatre semaines (28 jours) et lors de toute mesure intermédiaire.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 30 des 56 patients (53,6 %) pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, comme indiqué dans le tableau 13.

Tableau 13 : Analyse de la réponse complète de la MAT et des critères de la réponse complète de la MAT pour la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Répondeurs	
		n	Proportion (IC à 95 %) ^a
Réponse complète de la MAT	56	30	0,536 (0,396 ; 0,675)
Critère de la réponse complète de la MAT			
Normalisation des plaquettes	56	47	0,839 (0,734 ; 0,944)
Normalisation de la LDH	56	43	0,768 (0,648 ; 0,887)
Amélioration $\geq 25 \%$ de la créatininémie par rapport à l'inclusion	56	33	0,589 (0,452 ; 0,727)
Normalisation hématologique	56	41	0,732 (0,607 ; 0,857)

^a Les IC à 95 % de la proportion étaient basés sur la méthode d'approximation asymptotique gaussienne avec une correction de continuité.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez six patients supplémentaires pendant la période d'extension aux jours 169, 302, 401, 407, 1247 et 1359, entraînant une réponse complète de la MAT globale chez 36 des 56 patients (64,3 % ; IC à 95 % : 50,8 % ; 77,7 %) jusqu'à la fin de l'étude. La

réponse des critères de la réponse complète de la MAT a augmenté à 48 patients (85,7 % ; IC à 95 % : 75,7 % ; 95,8 %) pour la normalisation des plaquettes, 49 patients (87,5 % ; IC à 95 % : 77,9 % ; 97,1 %) pour la normalisation de la LDH et 37 patients (66,1 % ; IC à 95 % : 52,8 % ; 79,4 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Le délai médian d'obtention d'une réponse complète de la MAT a été de 86 jours (7 à 1359 jours). Une augmentation rapide du nombre de plaquettes moyen a été observée après le début du traitement par le ravulizumab, ce nombre passant de $118,52 \times 10^9/L$ lors de l'inclusion à $243,54 \times 10^9/L$ au jour 8 et restant au-dessus de $227 \times 10^9/L$ lors de toutes les visites ultérieures de la période d'évaluation initiale (26 semaines). De même, le taux moyen de LDH a diminué par rapport à la valeur à l'inclusion au cours des 2 premiers mois de traitement et s'est maintenu pendant toute la période d'évaluation initiale (26 semaines).

Plus des deux tiers des patients de la population qui présentaient pour la plupart une IRC de stade 4 ou 5 lors de l'inclusion, avaient présenté une amélioration d'au moins un stade de l'IRC au jour 743 de l'étude. L'amélioration de la fonction rénale, objectivée par la détermination du DFGe, a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Le stade de l'insuffisance rénale chronique a continué à s'améliorer chez de nombreux patients (19/30) après qu'ils aient obtenu une réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines.

Parmi les 27 patients qui n'avaient pas besoin de séances de dialyse à l'inclusion dans l'étude, 19 patients n'ont jamais eu recours à la dialyse pendant toute la durée de l'étude et 8 patients ont commencé un traitement par dialyse pendant l'étude, et 2 d'entre eux ont arrêté les séances pendant l'étude. Un des patients ayant arrêté les séances de dialyse pendant la période d'extension de l'étude a repris les séances de dialyse qui ont été poursuivies jusqu'à la fin de l'étude.

Tableau 14 : Critères d'efficacité secondaires pour la période d'évaluation initiale de 26 semaines de l'étude ALXN1210-aHUS-311

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valeur observée (n = 48)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 48)
Paramètres hématologiques relatifs à la MAT, jour 183		
Plaquettes ($10^9/L$), sang		
Moyenne (ET)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Médiane	232,00	125,00
LDH (U/L), sérum		
Moyenne (ET)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Médiane	176,50	-310,75
Augmentation de l'hémoglobine ≥ 20 g/L par rapport à l'inclusion avec une confirmation du résultat pendant la période d'évaluation initiale		
n/m		40/56
Proportion (IC à 95 %)**		0,714 (0,587 ; 0,842)
Modification du stade de l'IRC par rapport à l'inclusion, jour 183		
Amélioration ^a		
n/m		32/47
Proportion (IC à 95 %)*		0,681 (0,529 ; 0,809)
Détérioration ^b		
n/m		2/13
Proportion (IC à 95 %)*		0,154 (0,019 ; 0,454)
DFGe (mL/min/1,73 m ²), jour 183		
Moyenne (ET)	Valeur observée (n = 48) 51,83 (39,162)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 47) 34,80 (35,454)
Médiane	40,00	29,00

Note : n : nombre de patients avec des données disponibles pour une évaluation donnée lors de la visite du jour 183 ; m : nombre de patients répondant à un critère donné. Le stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est déterminé d'après la classification en stades de l'insuffisance rénale chronique proposée par la *National*

Kidney Foundation. Le stade 5 correspond au stade terminal et le stade 1 à la forme la moins avancée de la maladie. Le stade à l'inclusion est déterminé à partir du dernier DFGe disponible avant le début du traitement. Amélioration/détérioration : par rapport au stade de l'IRC à l'inclusion. * Les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) sont basés sur les limites de confiance exactes déterminées à l'aide de la méthode de ClopperPearson. ^a Exclut les patients présentant une IRC de stade 1 à l'inclusion, car aucune amélioration n'est possible. ^b Exclut les patients présentant une IRC de stade 5 à l'inclusion, car aucune détérioration n'est possible. Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

L'analyse finale de l'efficacité effectuée sur les données de l'étude de tous les patients traités par le ravulizumab pendant une durée de traitement médiane de 130,36 semaines a confirmé que les réponses au traitement par le ravulizumab observées au cours de la période d'évaluation principale ont persisté pendant toute la durée de l'étude.

Myasthénie acquise généralisée (MG)

Étude chez des patients adultes atteints de MG

L'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de MG ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude ALXN1210-MG-306). Les patients participant à cette étude pouvaient ensuite entrer dans une période d'extension en ouvert au cours de laquelle ils ont tous reçu le ravulizumab.

Des patients atteints de MG (diagnostiqués depuis au moins 6 mois) ayant un test sérologique positif pour les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach), présentant une myasthénie de classes II à IV de la classification clinique de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) et des symptômes persistants, objectivés par un score total ≥ 6 sur l'échelle MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), ont été randomisés pour recevoir le ravulizumab (N = 86) ou le placebo (N = 89). Les patients sous traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou tacrolimus) pouvaient poursuivre ce traitement pendant toute la durée de l'étude. De plus, un traitement de secours (comprenant corticoïdes à dose élevée, EP/PP ou IgIV) était autorisé si un patient présentait une détérioration clinique, telle que définie par le protocole de l'étude.

Au total, 162 patients (92,6 %) ont terminé la période randomisée contrôlée de 26 semaines de l'étude ALXN1210-MG-306. Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le tableau 15. La majorité des patients (97 %) inclus dans l'étude avaient reçu au moins un traitement immunomodulateur incluant médicaments immunosuppresseurs, EP/PP ou IgIV au cours des deux années précédant l'inclusion.

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques initiales dans l'étude ALXN1210-MG-306

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sexe	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Féminin		45 (50,6)	44 (51,2)
Âge lors de la première administration du médicament expérimental (ans)	Moyenne (ET) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Patients âgés de 65 ans et plus lors de l'inclusion dans l'étude	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Ancienneté de la MG depuis le diagnostic (ans)	Moyenne (ET) (min, max) Médiane	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Score MG-ADL lors de l'inclusion	Moyenne (ET)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)
	(min, max)	(6,0, 15,0)	(6,0, 24,0)
	Médiane	9,0	9,0
Score QMG lors de l'inclusion	Moyenne (ET)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)
	(min, max)	(2,0, 27,0)	(6,0, 39,0)
	Médiane	14,0	15,0
Classification MGFA lors de l'inclusion	n (%)		
Classe II (faiblesse légère)		39 (44)	39 (45)
Classe III (faiblesse modérée)		45 (51)	41 (48)
Classe IV (faiblesse sévère)		5 (6)	6 (7)
Antécédents d'intubation depuis le diagnostic (classe V de la MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Nombre de patients ayant présenté des poussées de la MA depuis le diagnostic^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Nombre de traitements immunosuppresseurs stables^b lors de l'inclusion dans l'étude	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Les données concernant les antécédents de poussées de la MA étaient collectées dans le cadre de l'anamnèse et les poussées n'étaient pas évaluées conformément à la définition du protocole de l'étude clinique.

^b Les traitements immunosuppresseurs comprennent : corticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou tacrolimus.

Abréviations : max = maximum ; min = minimum ; MA = myasthénie acquise ; MGADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* - échelle d'évaluation du retentissement de la myasthénie acquise sur les activités de la vie quotidienne ; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America ; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; ET = écart type.

Le critère d'évaluation principal était la variation du score MG-ADL total à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.

Les critères d'évaluation secondaires, portant également sur les variations par rapport à l'inclusion à la semaine 26, étaient la variation du score total de l'échelle QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis*), le pourcentage de patients présentant des améliorations d'au moins 5 points et 3 points respectivement des scores QMG et MG-ADL totaux, ainsi que les variations des scores d'évaluation de la qualité de vie.

Par rapport au placebo, une variation statistiquement significative du score MG-ADL total a été observée avec le ravulizumab. Les résultats des critères d'évaluation principal et secondaires sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Analyses des critères d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires

Critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 26	Placebo (N = 89) Moyenne des MC (ETM)	Ravulizumab (N = 86) Moyenne des MC (ETM)	Statistique pour la comparaison	Effet du traitement (IC à 95 %)	Valeur p (selon un modèle à effets mixtes pour mesures répétées)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Différence de la variation par rapport au score initial	-1,6 (-2,6 ; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Différence de la variation par rapport au score initial	-2,0 (-3,2 ; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Différence de la variation par rapport au score initial	-1,7 (-3,4 ; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Différence de la variation par rapport au score initial	-2,2 (-6,9 ; 2,6)	0,3734 ^a

^a Il n'a pas été effectué de tests formels de la significativité statistique pour le critère d'évaluation ; une valeur p nominale était présentée.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* ; MG-QoL15r = *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale* - échelle d'évaluation en 15 items de la qualité de vie dans la myasthénie acquise révisée ; Neuro-QoL-fatigue = *Neurological Quality of Life Fatigue* - échelle d'évaluation de la qualité de vie dans les maladies neurologiques ; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis* ; ETM = erreur type de la moyenne.

Dans l'étude ALXN1210-MG-306, un répondeur au traitement pour le score MG-ADL total était défini comme un patient présentant une amélioration d'au moins 3 points. Le pourcentage de répondeurs au traitement à la semaine 26 était de 56,7 % dans le groupe ravulizumab contre 34,1 % dans le groupe placebo (valeur p nominale = 0,0049). Un répondeur au traitement pour le score QMG total était défini comme un patient présentant une amélioration d'au moins 5 points. Le pourcentage de répondeurs au traitement à la semaine 26 était de 30,0 % dans le groupe ravulizumab contre 11,3 % dans le groupe placebo (p = 0,0052).

Le tableau 17 présente une vue d'ensemble des patients ayant présenté une détérioration clinique et des patients ayant eu besoin d'un traitement de secours pendant la période randomisée contrôlée de 26 semaines.

Tableau 17 : Détérioration clinique et traitement de secours

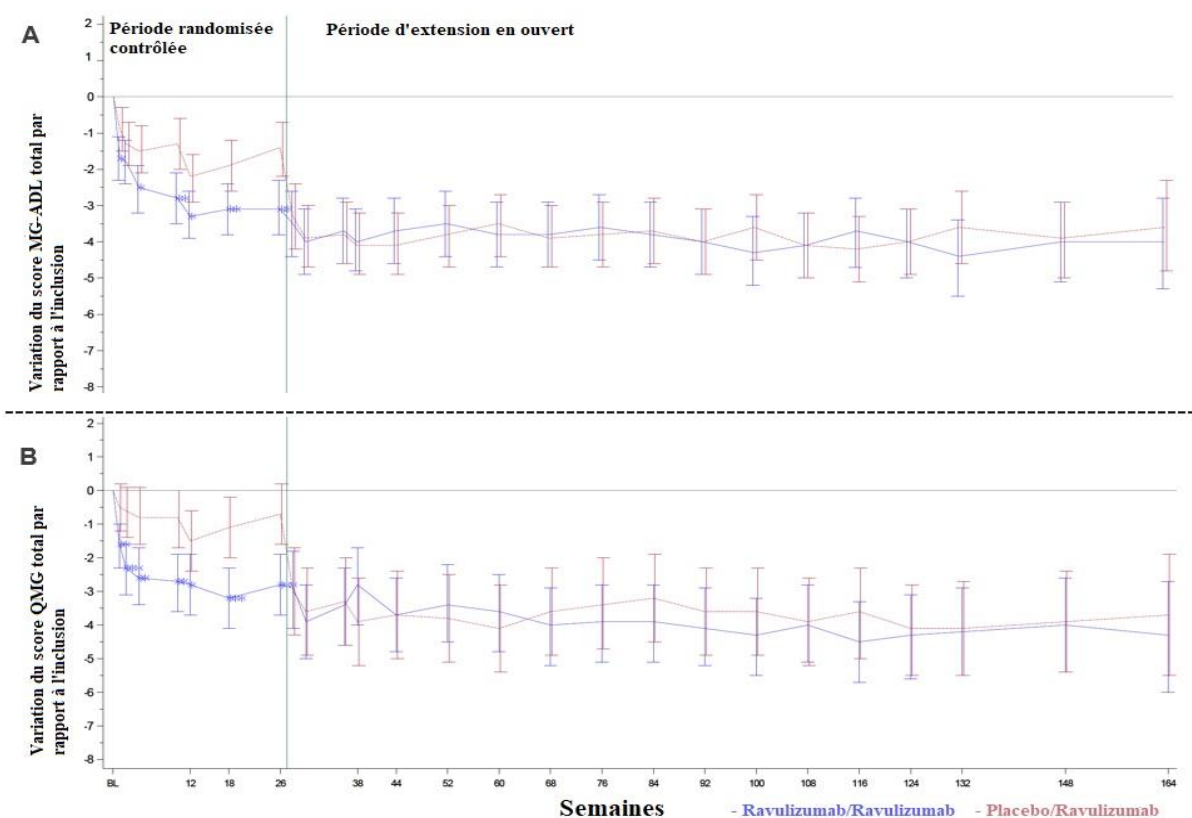
Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Nombre total de patients ayant présenté une détérioration clinique	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Nombre total de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Les traitements de secours comprenaient : corticoïdes à dose élevée, échange plasmatique/plasmaphérèse ou immunoglobulines intraveineuses.

Chez les patients qui avaient reçu initialement Ultomiris pendant la période randomisée contrôlée et qui ont poursuivi le traitement pendant une durée allant jusqu'à 164 semaines de la période

d'extension en ouvert, l'effet du traitement a été maintenu (figure 3). Chez les patients qui avaient reçu initialement le placebo pendant la période randomisée contrôlée de 26 semaines et qui ont commencé le traitement par Ultomiris pendant la période d'extension en ouvert, une réponse rapide et maintenue au traitement a été observée pendant une durée de traitement médiane d'environ 2 ans pour tous les critères d'évaluation, incluant le score MG-ADL total et le score QMG total (figure 3).

Figure 3 : Variation du score MG-ADL total (A) et du score QMG total (B) pendant une durée allant jusqu'à 164 semaines par rapport à l'inclusion dans la période randomisée contrôlée (moyenne et IC à 95 %)



Note : les valeurs indiquées pour la période randomisée contrôlée ont été obtenues à partir des données de 175 patients. Les valeurs indiquées pour la période d'extension en ouvert ont été obtenues à partir des données de 161 patients.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* ; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*.

Dans la période d'extension en ouvert de l'étude, les cliniciens avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs. A l'issue de la période d'extension en ouvert (la durée de traitement médiane par Ultomiris pendant la période randomisée contrôlée et la période d'extension en ouvert a été de 759 jours), la dose quotidienne de corticoïdes a été diminuée chez 30,1 % des patients et la corticothérapie a été arrêtée chez 12,4 % des patients. La raison la plus fréquente de modification de la corticothérapie était l'amélioration des symptômes de la MA pendant le traitement par le ravulizumab.

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

Étude chez des patients adultes atteints de NMOSD

L'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de NMOSD présentant des anticorps anti-AQP4 ont été évaluées dans une étude internationale en ouvert (ALXN1210-NMO-307).

L'étude ALX1210-NMO-307 a été menée chez 58 patients adultes atteints de NMOSD ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-AQP4, qui avaient présenté au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la période de sélection et qui avaient un score ≤ 7 sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Un traitement antérieur par des immunosuppresseurs n'était pas une condition requise pour l'inclusion et 51,7 % des patients ont reçu le ravulizumab en monothérapie. Les patients recevant certains traitements immunosuppresseurs (par exemple : corticoïdes, azathioprine, mycophénolate mofétil, tacrolimus) pouvaient poursuivre le traitement en association avec le ravulizumab, la dose devant être stable jusqu'à ce qu'ils aient atteint la semaine 106 de l'étude. De plus, un traitement aigu d'une poussée (incluant corticoïdes à dose élevée, EP/PP et IgIV) était autorisé si un patient présentait une poussée pendant l'étude.

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 47,4 ans (intervalle : 18 à 74 ans) et la majorité des patients étaient des femmes (90 %). L'âge médian lors des premières manifestations cliniques de la NMOSD était de 42,5 ans (intervalle : 16 à 73 ans). Les caractéristiques cliniques initiales sont présentées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Antécédents médicaux liés à la maladie et caractéristiques initiales des patients dans l'étude ALXN1210-NMO-307

Paramètre	Statistique	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Délai entre les premières manifestations cliniques de la NMOSD et la première dose de médicament expérimental (années)	Moyenne (ET)	5,2 (6,38)
	Médiane	2,0
	Min, max	0,19, 24,49
TAP historique au cours des 24 mois précédant la sélection	Moyenne (ET)	1,87 (1,59)
	Médiane	1,44
	Min, max	0,5, 6,9
Score HAI à l'inclusion	Moyenne (ET)	1,2 (1,42)
	Médiane	1,0
	Min, max	0, 7
Score EDSS à l'inclusion	Moyenne (ET)	3,30 (1,58)
	Médiane	3,25
	Min, max	0,0, 7,0
Tout traitement antérieur par rituximab	n (%)	21 (36,2)
Nombre de patients ne recevant que des corticoïdes à dose stable lors de l'inclusion dans l'étude	n (%)	12 (20,7)
Nombre de patients ne recevant aucun TIS lors de l'inclusion dans l'étude	n (%)	30 (51,7)

Abréviations : TAP = taux annualisé de poussées ; EDSS = *Expanded Disability Status Scale* (échelle d'évaluation du handicap) ; HAI = *Hauser Ambulation Index* (échelle d'évaluation quantitative de la marche) ; TIS = traitement immunosuppresseur ; max = maximum ; min = minimum ; NMOSD = maladie du spectre de la neuromyéélite optique ; ET = écart-type.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ALXN1210-NMO-307 était le délai jusqu'à la première poussée survenant pendant l'étude, confirmée par un comité d'évaluation indépendant. Pendant la période de traitement principale, il n'a pas été observé de poussée confirmée chez les patients traités par le ravulizumab. Pendant le suivi d'une durée médiane de 90,93 semaines, aucun des patients traités par le ravulizumab n'a présenté de poussée. Les résultats du critère d'évaluation principal, l'absence de poussées, étaient concordants chez les patients traités par le ravulizumab avec ou sans traitement immunosuppresseur concomitant.

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

Population pédiatrique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (ALXN1210-PNH-304)

L'étude pédiatrique (ALXN1210-PNH-304) est une étude de phase III multicentrique en ouvert menée chez des enfants et adolescents atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément ou préalablement traités par l'eculizumab.

Selon les résultats intermédiaires, 13 patients pédiatriques atteints d'HPN au total ont terminé le traitement par le ravulizumab pendant la période d'évaluation principale (26 semaines) de l'étude ALXN1210-PNH-304. Cinq des 13 patients n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément et 8 patients étaient traités par l'eculizumab avant l'inclusion dans l'étude.

La majorité des patients étaient âgés de 12 ans à 17 ans au moment de la première perfusion (moyenne : 14,4 ans), deux patients étant âgés de moins de 12 ans (11 ans et 9 ans). Huit des 13 patients étaient de sexe féminin. Le poids moyen à l'inclusion était de 56 kg (37 kg à 72 kg). Le tableau 19 présente les antécédents médicaux liés à la maladie et les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-PNH-304.

Tableau 19 : Antécédents médicaux liés à la maladie et caractéristiques initiales (population complète d'analyse)

Paramètre	Patients naïfs d'inhibiteur du complément (N = 5)	Patients préalablement traités par l'eculizumab (N = 8)
Taille totale du clone HPN érythrocytaire (%) Médiane (min, max)	(N = 4) 40,05 (6,9 ; 68,1)	N = 6 71,15 (21,2 ; 85,4)
Taille totale du clone HPN granulocytaire (%) Médiane (min, max)	78,30 (36,8 ; 99,0)	91,60 (20,3 ; 97,6)
Nombre de patients ayant reçu des transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Nombre de transfusions de concentré érythrocytaire/sang total au cours des 12 mois précédant la première dose Total Médiane (min, max)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Unités de concentré érythrocytaire/sang total transfusées au cours des 12 mois précédant la première dose Total Médiane (min, max)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN avant le consentement éclairé, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anémie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hématurie ou hémoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Anémie aplasique	3 (60,0)	1 (12,5)
Insuffisance rénale	2 (40,0)	2 (25,0)
Autre ^a	0	1 (12,5)
Taux de LDH avant traitement (U/L) Médiane (min, max)	588,50 (444 ; 2269,7)	251,50 (140,5 ; 487)

^a Les autres pathologies liées à l'HPN étaient rapportées avec les termes « infarctus rénal et splénique » et « lésions multiples évoquant un processus embolique ».

Note : les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients dans chaque cohorte.

Abréviations : LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum ; HPN= hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Les patients ont reçu une dose de charge de ravulizumab déterminée en fonction du poids le jour 1, suivie d'un traitement d'entretien administré le jour 15, puis toutes les 8 semaines (q8s) chez les

patients pesant ≥ 20 kg ou toutes les 4 semaines (q4s) chez les patients pesant < 20 kg. Chez les patients sous traitement par l'eculizumab au moment de l'inclusion dans l'étude, le jour 1 du traitement de l'étude était planifié deux semaines après l'administration de la dernière dose d'eculizumab.

Le ravulizumab administré selon un schéma posologique en fonction du poids a conféré une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du complément pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines, que les patients aient été ou non préalablement traités par l'eculizumab. Après l'instauration du traitement par le ravulizumab, les concentrations sériques du ravulizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes immédiatement après la première dose et se sont maintenues pendant toute la période d'évaluation principale de 26 semaines dans les deux cohortes. Il n'a pas été observé d'épisodes hémolytiques dans l'étude et aucun patient n'a eu un taux de C5 libre supérieur à $0,5 \mu\text{g/mL}$ après l'inclusion. Pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines, la variation relative moyenne du taux de LDH par rapport à l'inclusion était de $-47,91 \%$ le jour 183 dans la cohorte de patients naïfs d'inhibiteur du complément et le taux est resté stable dans la cohorte de patients préalablement traités par l'eculizumab. Soixante pour cent des patients naïfs d'inhibiteur du complément (3/5) et 75 % des patients préalablement traités par l'eculizumab (6/8) respectivement avaient obtenu une stabilisation de l'hémoglobine à la semaine 26. L'absence de recours à la transfusion a été rapportée chez 84,6 % des patients (11/13) pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines.

Ces résultats intermédiaires des critères d'efficacité sont présentés dans le tableau 20 ci-dessous.

Tableau 20 : Résultats des critères d'efficacité dans l'étude pédiatrique chez des patients atteints d'HPN (ALXN1210-PNH-304) - période d'évaluation principale de 26 semaines

Critère	Ravulizumab (naïfs de traitement, N = 5)	Ravulizumab (relais de l'eculizumab, N = 8)
LDH - variation relative par rapport à l'inclusion Moyenne (ET)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Absence de recours à la transfusion Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	100,0 (63,06 ; 100,00)
Stabilisation de l'hémoglobine Pourcentage (IC à 95 %)	60,0 (14,66 ; 94,73)	75 (34,91 ; 96,81)
Épisodes hémolytiques (%)	0	0

Abréviation : LDH = lactate déshydrogénase.

Les résultats d'efficacité à long terme jusqu'à la fin de l'étude, sur une durée médiane de traitement de 915 jours, ont montré une réponse au traitement maintenue chez les patients pédiatriques atteints d'HPN.

Selon les données de ces résultats intermédiaires, l'efficacité du ravulizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN semble être similaire à celle observée chez les patients adultes.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

L'utilisation d'Ultomiris pour le traitement du SHUa chez les patients pédiatriques est étayée par des données issues d'une étude clinique pédiatrique (au total, 31 patients atteints de SHUa documenté ont été inclus. Vingt-huit patients âgés de 10 mois à 17 ans ont été inclus dans la population complète d'analyse).

Étude chez les patients pédiatriques atteints de SHUa (ALXN1210-aHUS-312)

L'étude pédiatrique était une étude, de phase III, multicentrique, à bras unique, d'une durée de

26 semaines menée chez des patients pédiatriques pour laquelle les patients ont eu la possibilité d'entrer dans une étude d'extension d'une durée allant jusqu'à 4,5 ans

Au total, 24 patients naïfs de traitement par l'eculizumab avec un diagnostic documenté de SHUa et des signes de MAT ont été inclus ; parmi ces patients, 20 ont été inclus dans la population complète d'analyse. Selon les critères d'inclusion, les patients présentant une MAT due à un déficit en une désintégrine et métalloprotéase possédant un motif de thrombospondine de type 1, un 13^e membre de la famille ADAMTS (ADAMTS13), un SHU à STEC ou un déficit en cobalamine C étaient exclus. Quatre patients ont reçu une ou deux doses ; ils ont ensuite arrêté le traitement et ont été exclus de la population d'analyse complète car le critère d'éligibilité de SHUa n'a pas été confirmé. Le poids moyen à l'inclusion était de 21,2 kg ; la majorité des patients relevaient de la catégorie de poids à l'inclusion de ≥ 10 à < 20 kg. La majorité des patients (70,0 %) présentaient des signes (aux niveaux cardiovasculaire, pulmonaire, du système nerveux central, gastro-intestinal, cutané et musculo-squelettique) ou des symptômes extrarénaux de SHUa lors de l'inclusion. À l'inclusion, 35,0 % (n = 7) des patients présentaient une IRC de stade 5.

Au total, 10 patients chez lesquels un relais de l'eculizumab par le ravulizumab a été effectué et qui présentaient un diagnostic documenté de SHUa et des signes de MAT ont été inclus. Les patients devaient présenter une réponse clinique à l'eculizumab avant l'inclusion (c'est-à-dire, taux de LDH $< 1,5 \times$ LSN et nombre de plaquettes $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ et DFGe > 30 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, il n'existe aucune information sur l'utilisation du ravulizumab chez les patients réfractaires à l'eculizumab.

Le tableau 21 présente les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Tableau 21 : Caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude ALXN1210-aHUS-312

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (naïfs, N = 20)	Ravulizumab (relais, N = 10)
Tranche d'âge (ans) lors de la première perfusion	n (%)		
Naissance à < 2 ans		4 (20,0)	1 (10,0)
2 ans à < 6 ans		9 (45,0)	1 (10,0)
6 ans à < 12 ans		5 (25,0)	1 (10,0)
12 ans à < 18 ans		2 (10,0)	7 (70,0)
Sexe	n (%)		
Masculin		8 (40,0)	9 (90,0)
Origine ethnique ^a	n (%)		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska		1 (5,0)	0 (0,0)
Asiatique		5 (25,0)	4 (40,0)
Noire ou afro-américaine		3 (15,0)	1 (10,0)
Caucasienne		11 (55,0)	5 (50,0)
Inconnue		1 (5,0)	0 (0,0)
Antécédents de greffe	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang	Médiane (min, max)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hémoglobine (g/L)	Médiane (min, max)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/L)	Médiane (min, max)	1 963,0 (772, 4 985)	206,5 (138,5, 356)
DFGe (mL/min/1,73 m ²)	Médiane (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Dialyse nécessaire à l'inclusion	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Note : les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients.

^a Les patients peuvent présenter plusieurs origines ethniques.

Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ; max = maximum ; min = minimum.

Le critère d'évaluation principal était la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, attestée par une normalisation des paramètres hématologiques (plaquettes $\geq 150 \times 10^9/L$ et LDH $\leq 246 U/L$) et une amélioration $\geq 25 \%$ de la créatininémie par rapport à l'inclusion chez les patients naïfs d'eculizumab. Les patients devaient satisfaire à tous les critères de réponse complète de la MAT lors de 2 évaluations distinctes réalisées à intervalle d'au moins 4 semaines (28 jours) et lors de toute mesure intermédiaire.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 15 des 20 patients naïfs de traitement (75,0 %) pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, comme indiqué dans le tableau 22.

Tableau 22 : Analyse de la réponse complète de la MAT et des composantes de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Répondeurs	
		n	Proportion (IC à 95 %)ª
Réponse complète de la MAT	20	15	0,750 (0,509 ; 0,913)
Composante de la réponse complète de la MAT			
Normalisation des plaquettes	20	19	0,950 (0,751 ; 0,999)
Normalisation de la LDH	20	18	0,900 (0,683 ; 0,988)
Amélioration $\geq 25 \%$ de la créatininémie par rapport à l'inclusion	20	16	0,800 (0,563 ; 0,943)
Normalisation hématologique	2018	18	0,900 (0,683 ; 0,988)

ª Les IC à 95 % de la proportion étaient basés sur la méthode d'approximation asymptotique gaussienne avec une correction de continuité.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LDH = lactate déshydrogénase ; MAT = microangiopathie thrombotique.

Pendant la période d'évaluation initiale, une réponse complète de la MAT a été atteinte après une période médiane de 30 jours (15 à 99 jours). Tous les patients présentant une réponse complète de la MAT l'ont conservée pendant toute la période d'évaluation initiale, avec une amélioration continue de la fonction rénale. Une augmentation du nombre de plaquettes moyen a été observée rapidement après le début du traitement par le ravulizumab, ce nombre passant de $71,70 \times 10^9/L$ lors de l'inclusion à $302,41 \times 10^9/L$ au jour 8 et restant au-dessus de $304 \times 10^9/L$ lors de toutes les visites ultérieures au-delà du jour 22 au cours de la période d'évaluation initiale (26 semaines).

Une réponse complète de la MAT, a été observée chez trois patients supplémentaires pendant la période d'extension en ouvert (au jour 295 pour 2 patients et au jour 351 pour 1 patient) entraînant l'obtention d'une réponse complète de la MAT chez, 18 patients pédiatriques sur 20 (90 %, IC à 95 % : 68,3 % ; 98,8 %) jusqu'à la fin de l'étude. La réponse des composantes individuelles a augmenté et est passée à 19 patients sur 20 (95,0 % ; IC à 95 % : 75,1 % ; 99,9 %) pour la normalisation du nombre de plaquettes, 19 patients sur 20 (95,0 % ; IC à 95 % : 75,1 % ; 99,9 %) pour la normalisation de la LDH et 18 patients sur 20 (90,0 % ; IC à 95 % : 68,3 % ; 98,8 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Les 7 patients qui avaient besoin de séances de dialyse lors de leur inclusion dans l'étude étaient en mesure d'arrêter les séances ; 6 d'entre eux les avaient déjà arrêtées au jour 36. Aucun patient n'a commencé ou repris des séances de dialyse pendant l'étude. En ce qui concerne les 16 patients pour lesquels les données à l'inclusion et à la semaine 52 (jour 351) étaient disponibles, une amélioration du stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) par rapport à l'inclusion a été observée chez 16 patients. Le stade de l'IRC a continué à s'améliorer ou est resté stable chez les patients pour lesquels les données jusqu'à la fin de l'étude étaient disponibles. L'amélioration de la fonction rénale, déterminée à partir du DFGe, est restée stable jusqu'à la fin de l'étude. Le tableau 23 résume les résultats des critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210 aHUS 312.

Tableau 23 : Critère d'efficacité secondaire pour la période d'évaluation initiale de 26 semaines de l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
	Valeur observée (n = 17)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 17)
Paramètres hématologiques relatifs à la MAT, jour 183		
Plaquettes (10 ⁹ /L), sang		
Moyenne (ET)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Médiane	318,00	247,00
LDH (U/L), sérum		
Moyenne (ET)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Médiane	247,00	-1 851,50
Augmentation de l'hémoglobine ≥ 20 g/L par rapport à l'inclusion avec une confirmation du résultat pendant la période d'évaluation initiale		
n/m	17/20	
Proportion (IC à 95 %)*	0,850 (0,621 ; 0,968)	
Modification du stade de l'IRC par rapport à l'inclusion, jour 183		
Amélioration ^a		
n/m	15/17	
Proportion (IC à 95 %)*	0,882 (0,636 ; 0,985)	
Détérioration ^b		
n/m	0/11	
Proportion (IC à 95 %)*	0,000 (0,000 ; 0,285)	
DFGe (mL/min/1,73 m ²), jour 183		
Moyenne (ET)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Médiane	108,0	80,0

Note : n : nombre de patients avec des données disponibles pour une évaluation donnée lors de la visite du jour 183 ; m : nombre de patients répondant à un critère donné. Le stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est déterminé d'après la classification en stades de l'insuffisance rénale chronique proposée par la *National Kidney Foundation*. Le stade 1 correspond au stade le moins avancé de la maladie et le stade 5 au stade terminal. Le stade à l'inclusion est déterminé à partir du dernier DFGe disponible avant le début du traitement.

Amélioration/détérioration : par rapport au stade de l'IRC à l'inclusion.

* Les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) sont basés sur les limites de confiance exactes déterminées à l'aide de la méthode de Clopper Pearson.

^a La catégorie « amélioration » exclut les patients présentant une IRC de stade 1 à l'inclusion, car aucune amélioration n'est possible.

^b La catégorie « détérioration » exclut les patients présentant une IRC de stade 5 à l'inclusion, car aucune détérioration n'est possible.

Abréviations : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; LDH = lactate déshydrogénase ;

MAT = microangiopathie thrombotique.

Chez les patients préalablement traités par l'eculizumab, un relais de l'eculizumab par le ravulizumab a permis de maintenir le contrôle de la maladie, comme le montrent les paramètres hématologiques et rénaux stables, sans incidence notable sur la sécurité.

L'efficacité du ravulizumab dans le traitement du SHUa semble similaire chez les patients pédiatriques et les patients adultes. L'analyse finale de l'efficacité effectuée sur les données de l'étude de tous les patients pédiatriques traités par le ravulizumab pendant une durée de traitement médiane de 130,60 semaines a confirmé que les réponses au traitement par le ravulizumab observées au cours de la période d'évaluation principale ont persisté pendant toute la durée de l'étude.

Myasthénie acquise généralisée (MG)

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ultomiris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le

traitement de la myasthénie acquise généralisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ultomiris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la NMOSD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La voie d'administration étant une perfusion intraveineuse et la forme pharmaceutique étant une solution, 100 % de la dose de ravulizumab administrée sont considérés comme biodisponibles. Le temps jusqu'à la concentration maximale observée (t_{max}) est prévu à la fin de la perfusion (FDP) ou peu de temps après la FDP. Les concentrations thérapeutiques du médicament à l'état d'équilibre sont atteintes après la première dose.

Distribution

Le volume central et le volume de distribution moyens (écart-type [ET]) à l'état d'équilibre chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa et chez les patients adultes atteints de MG ou de NMOSD sont présentés dans le tableau 24.

Biotransformation et élimination

Le ravulizumab étant un anticorps monoclonal de type immunoglobuline gamma (IgG), il devrait être métabolisé de la même manière que toute IgG endogène (dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques) et être éliminé de la même façon. Le ravulizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les valeurs moyennes (ET) de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance du ravulizumab chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'HPN, chez les patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa et chez les patients adultes atteints de MG ou de NMOSD sont présentées dans le tableau 24.

Tableau 24 : Estimations des paramètres de volume central, de distribution, de biotransformation et d'élimination après l'administration de ravulizumab

	Patients adultes et pédiatriques atteints d'HPN	Patients adultes et pédiatriques atteints de SHUa	Patients adultes atteints de MG	Patients adultes atteints de NMOSD
Volume central estimé (litres) Moyenne (ET)	Patients adultes : 3,44 (0,66) Patients pédiatriques : 2,87 (0,60)	Patients adultes : 3,25 (0,61) Patients pédiatriques : 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volume de distribution à l'état d'équilibre (litres) Moyenne (ET)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Demi-vie d'élimination terminale (jours) Moyenne (ET)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clairance (litres/jour) Moyenne (ET)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Abréviations : SHUa = syndrome hémolytique et urémique atypique ; MG = myasthénie acquise généralisée ; HPN = hémoglobulinurie paroxystique nocturne ; NMOSD = maladie du spectre de la neuromyéélite optique ; ET = écart-type.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de doses et de posologies étudiées, la pharmacocinétique (PK) du ravulizumab était proportionnelle à la dose et linéaire dans le temps.

Populations particulières

Poids

Le poids est une covariable significative chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MG ou de NMOSD, conduisant à des niveaux d'exposition plus faibles chez les patients ayant un poids plus élevé. La posologie en fonction du poids est proposée à la rubrique 4.2, tableau 1, tableau 3 et tableau 4.

Il n'a pas été effectué d'étude formelle de l'effet du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge (population gériatrique), de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du ravulizumab. Toutefois, l'analyse PK de population n'a pas mis en évidence d'effet du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique et de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la PK du ravulizumab chez les volontaires sains et les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MG ou de NMOSD étudiés ; par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire.

La pharmacocinétique du ravulizumab a été étudiée chez des patients atteints de SHUa présentant divers stades d'insuffisance rénale, y compris les patients dialysés. Aucune différence n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques dans ces sous-populations de patients, y compris chez les patients présentant une protéinurie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été effectué d'études de toxicité du ravulizumab sur la reproduction chez l'animal, mais des études ont été réalisées chez la souris avec un anticorps analogue murin inhibiteur de la voie terminale du complément, le BB5.1. Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction effectuées chez la souris avec un anticorps analogue murin inhibiteur de la voie terminale du complément. Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la dose d'anticorps la plus élevée (environ 4 fois la dose maximale recommandée de ravulizumab chez l'homme, sur la base d'une comparaison des poids) ; en revanche, l'exposition n'a pas augmenté le taux de pertes fœtales, ni la mortalité néonatale.

Il n'a pas été effectué d'études chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène du ravulizumab.

Les données non cliniques issues des études effectuées avec une molécule murine analogue, le BB5.1, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté

Polysorbate 80
Arginine
Saccharose
Eau pour préparations injectables

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

La dilution ne doit être réalisée qu'en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6.3 Durée de conservation

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

18 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 4 heures à température ambiante.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

30 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 6 heures à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte d'un flacon.

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion

3 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

11 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

30 mL de solution à diluer stérile dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon et d'un opercule.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique.

Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Ce médicament doit être dilué à une concentration finale de 50 mg/mL.

Une technique aseptique doit être utilisée.

Préparer Ultomiris solution à diluer pour perfusion en suivant les instructions suivantes :

1. Le nombre de flacons à utiliser pour la dilution est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite, voir la rubrique 4.2.
2. Avant dilution, la solution contenue dans les flacons doit être visuellement inspectée pour vérifier l'absence de particules ou de précipité. Ne pas utiliser si des particules ou un précipité sont observés.
3. Le volume calculé de médicament est prélevé du nombre de flacons approprié et dilué dans une poche pour perfusion en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Voir ci-dessous les tableaux de référence pour l'administration. Mélanger doucement le produit. Ne pas agiter le produit.
4. Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 50 mg/mL.
5. La solution préparée doit être administrée immédiatement après la préparation, à moins qu'elle ne soit conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. En cas de conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Voir le tableau 5 et le tableau 6 pour des informations sur la durée minimale de perfusion. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre de 0,2 µm.
6. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après dilution, les durées de conservation ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 4 heures à température ambiante, en prenant en compte la durée de perfusion prévue.

Tableau 25 : Tableau de référence pour l'administration de la dose de charge pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	6	6	12
≥ 20 à < 30	900	9	9	18
≥ 30 à < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 à < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 à < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 26 : Tableau de référence pour l'administration des doses d'entretien pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	6	6	12
≥ 20 à < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 à < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 à < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 à < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 27 : Tableau de référence pour l'administration des doses supplémentaires pour Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose supplémentaire (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 40 à < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 à < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Ce médicament doit être dilué à une concentration finale de 5 mg/mL.

Une technique aseptique doit être utilisée.

Préparer Ultomiris solution à diluer pour perfusion en suivant les instructions suivantes :

1. Le nombre de flacons à utiliser pour la dilution est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite, voir la rubrique 4.2.
2. Avant dilution, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de précipité. Ne pas utiliser si des particules ou un précipité sont observés.
3. Le volume calculé de médicament est prélevé du nombre de flacons approprié et dilué dans une poche pour perfusion en utilisant comme diluant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Voir ci-dessous les tableaux de référence pour l'administration. Mélanger doucement le produit. Ne pas agiter le produit.
4. Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.
5. La solution préparée doit être administrée immédiatement après la préparation, sauf si elle est conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. En cas de conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Voir le tableau 7 et le tableau 8 pour des informations sur la durée minimale de perfusion lors de l'administration. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre de 0,2 µm.
6. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après dilution, les durées de conservation ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 6 heures à température ambiante, en prenant en compte la durée de perfusion prévue.

Tableau 28 : Tableau de référence pour l'administration de la dose de charge pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose de charge (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	60	60	120
≥ 20 à < 30	900	90	90	180
≥ 30 à < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 à < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 à < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 29 : Tableau de référence pour l'administration des doses d'entretien pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 à < 20	600	60	60	120
≥ 20 à < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 à < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 à < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 à < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tableau 30 : Tableau de référence pour l'administration des doses supplémentaires pour Ultomiris 300 mg/30 mL solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) ^a	Dose supplémentaire (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 40 à < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
≥ 60 à < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Poids au moment du traitement.

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'en utilisant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCE

REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE

Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
Tel : 01 47 32 36 21
Fax : 01 47 10 24 46

pharmacovigilance.france@alexion.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
Quality.France@alexion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ultomiris 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Non commercialisé en France		
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation
EU/1/19/1371/001	34009 550 669 4 1	300 mg/30 mL (flacon de 30 mL)

Ultomiris 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion		
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation
EU/1/19/1371/002	34009 550 823 8 5	300 mg/3 mL (flacon de 3 mL)
EU/1/19/1371/003	34009 550 823 7 8	1100 mg/11 mL (flacon de 11 mL)

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en neurologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Seules les présentations 300 mg/3 mL et 1100 mg/11 mL sont commercialisées.

Dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Dans le traitement du 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 :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Dans le traitement de la MG, en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartimod alfa]) » :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Dans le traitement de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) :

- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

N° CIP	N° UCD	Présentation	Tarif de responsabilité HT par UCD*
34009 550 823 7 8	34008 900 185 9 3	1100 mg/11 mL (flacon de 11 mL)	14 680,370 €
34009 550 823 8 5	34008 900 186 0 9	300 mg/3 mL (flacon de 3 mL)	4 003,740 €

* Prix en vigueur au 1^{er} Mai 2024

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 juillet 2019
Date du dernier renouvellement : 19 avril 2024

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26 septembre 2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

« Vos données personnelles sont traitées par Alexion Pharma France au fins de (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature institutionnelle, promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.

Vous pouvez accéder à vos données, demander leur rectification, leur effacement et leur portabilité, la limitation de leur traitement, ainsi que définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement (communications par email, SMS, fax).

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : AstraZeneca Middlewood Court, Silk Road, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA ou privacy@alexion.com. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : https://alexion.com/documents/gdpr/france_french»

« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : <http://alexionpharma.fr>. Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »

« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : pr.alexionfrance@alexion.com »