

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 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 (MAg)

Ultomiris est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la MAg 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 MAg 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 ( $\geq 18$  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  $\pm 7$  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
$\geq 40$ à $< 60$	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
$\geq 60$ à $< 100$	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
$\geq 100$	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 ou du ravulizumab solution injectable par voie sous-cutanée 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 (voie intraveineuse)	Moment de la première dose d'entretien de ravulizumab en fonction du poids (voie intraveineuse)
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 (voie intraveineuse)
Patients sous traitement par l'eculizumab	Lors de la prochaine dose d'eculizumab planifiée	2 semaines après la dose de charge de ravulizumab (voie intraveineuse)
Patients sous traitement par le ravulizumab sous-cutané*	Sans objet	1 semaine après la dernière dose d'entretien de ravulizumab sous-cutané

\* Patients adultes atteints d'HPN et ou SHUa uniquement.

*Patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHUa*

*Patients pédiatriques dont le poids est  $\geq 40$  kg*

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

*Patients pédiatriques dont le poids est  $\geq 10$  kg et  $< 40$  kg*

Pour les patients pédiatriques dont le poids est compris entre  $\geq 10$  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
$\geq 10$ à $< 20$	600	600	Toutes les 4 semaines
$\geq 20$ à $< 30$	900	2 100	Toutes les 8 semaines
$\geq 30$ 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 MAG 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 MAG de classe V de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).

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

Il a été démontré que le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérese (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	
<b>Moment d'administration de la dose supplémentaire de ravulizumab</b>		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

Abréviations : IgIV = immunoglobulines intraveineuses, kg = kilogrammes, EP = échange plasmatique, PP = plasmaphérese.

*Relais du ravulizumab en voie intraveineuse par le ravulizumab en voie sous-cutanée*

Pendant la phase d'entretien, les patients adultes atteints d'HPN ou de SHUa traités par le ravulizumab (voie intraveineuse) ont la possibilité de changer pour la formulation sous-cutanée en accord avec leur médecin traitant. Pour les recommandations posologiques concernant la dose d'entretien par voie sous-cutanée, voir la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Ultomiris solution injectable en cartouche.

Les instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab pour une administration en voie sous-cutanée chez les patients recevant la formulation intraveineuse sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab solution injectable par voie sous-cutanée (patients adultes atteints d'HPN ou de SHUa)**

Population	Dose de charge de ravulizumab en fonction du poids (voie intraveineuse)	Moment de la première dose d'entretien de 490 mg de ravulizumab (voie sous-cutanée)
Patients sous traitement par le ravulizumab (voie intraveineuse)	Sans objet	8 semaines après la dernière dose d'entretien de ravulizumab (voie intraveineuse)

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MAg 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 MAg ou de NMOSD n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Perfusion intraveineuse uniquement. La solution à diluer pour perfusion n'est pas destinée à une administration par voie sous-cutanée.

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 100 mg/11 mL solutions à diluer pour perfusion.

### *Ultomiris 300 mg/3 mL et 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 6 et le tableau 7 ci-dessous).

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

Poids (kg) <sup>a</sup>	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20 <sup>b</sup>	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 à < 30 <sup>b</sup>	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 à < 40 <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup> Poids au moment du traitement.

<sup>b</sup> Dans les indications d'HPN et de SHUa uniquement.

**Tableau 7 : 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) <sup>a</sup>	Dose supplémentaire <sup>b</sup> (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)

<sup>a</sup> Poids au moment du traitement.

<sup>b</sup> 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 8 et le tableau 9 ci-dessous).

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

Poids (kg) <sup>a</sup>	Dose de charge (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)	Dose d'entretien (mg)	Durée minimale de perfusion Minutes (heures)
≥ 10 à < 20 <sup>b</sup>	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 à < 30 <sup>b</sup>	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 à < 40 <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup> Poids au moment du traitement.

<sup>b</sup> Dans les indications d'HPN et de SHUa uniquement.

**Tableau 9 : Débit d'administration des doses supplémentaires d'Ultomiris 300 mg/30 mL**

### solution à diluer pour perfusion

Poids (kg) <sup>a</sup>	Dose supplémentaire <sup>b</sup> (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)

<sup>a</sup> Poids au moment du traitement.

<sup>b</sup> 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 antibioprophylaxie 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 sérogroupe 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 sérogroupe A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupe 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 rapportés.

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 deux des résultats d'analyses biologiques suivants observés simultanément : diminution du nombre de plaquettes de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par le ravulizumab ; augmentation du taux de créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur 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) ;
- 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 MAg

La MAg 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 MAg 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 MAg 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.

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 données cliniques sur l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte.

Il n'a pas été réalisé d'études précliniques 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 toxicités spécifiques du produit sur la reproduction dans ces études. Dans la mesure où les 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 (voie intraveineuse) sont : céphalées (26,6 %), rhinopharyngite (17,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (16,8 %), diarrhée (14,2 %), pyrexie (12,2 %), nausées (12,2 %), arthralgie (11,3 %), fatigue (11,2 %), dorsalgie (10,4 %) et douleurs abdominales (10,1 %). Les effets indésirables les plus graves sont les infections à méningocoque (0,6 %), incluant septicémies à méningocoque et encéphalites méningococciques (voir rubrique 4.4).

### Tableau des effets indésirables

Le tableau 10 présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation (voie intraveineuse).

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 10 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation**

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

<sup>a</sup> Le terme « infection à méningocoque » inclut les termes préférentiels « infection à méningocoque », « septicémie à méningocoque » et « encéphalite méningococcique ».

<sup>b</sup> Le terme « infection gonococcique » inclut les infections gonococciques disséminées.

<sup>c</sup> Fréquence estimée sur la base des données depuis la commercialisation.

<sup>d</sup> 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 ( $\geq 1\%$ ) 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 médicamenteuse (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 MAg (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 (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 et une rhinopharyngite, survenues chez deux patients (15,4 %).

#### *Syndrome d'anémie hémolytique et urémique atypique (SHUa)*

Chez les patients présentant un SHUa (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. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients pédiatriques était la fièvre (32,3 %).

#### *Myasthénie acquise généralisée (MAg)*

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

### *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 – voir [Annexe V](#).

## **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, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA43

#### Mécanisme d'action

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal de type IgG<sub>2/4k</sub> 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 MAg 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 MAg 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 MAg, 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 antibioprofylaxie 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. 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 11 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 11 : Caractéristiques initiales dans l'étude menée chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément**

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 125)	Ecuzumab (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)

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
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
Patients présentant des pathologies liées à l'HPN <sup>a</sup> 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 myélodysplasique		7 (5,6)	6 (5,0)
Complications liées à la grossesse		3 (2,4)	4 (3,3)
Autre <sup>b</sup>		27 (21,6)	13 (10,7)

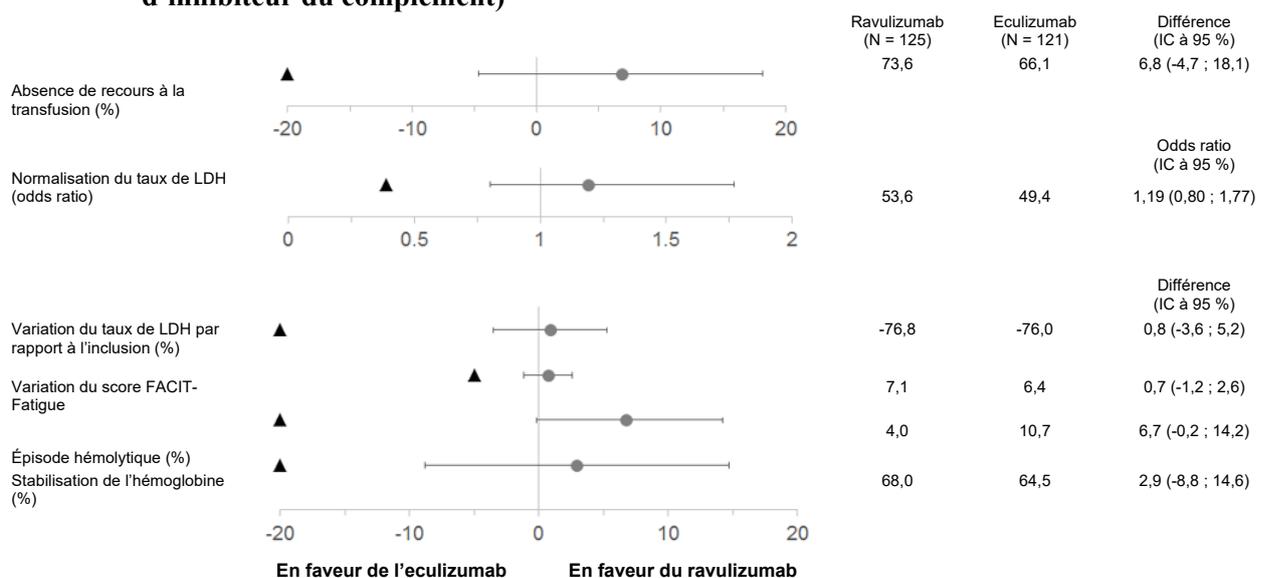
<sup>a</sup> D'après les antécédents médicaux.

<sup>b</sup> 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).

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.

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

**Tableau 12 : 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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>		14 (14,4)	14 (14,3)

<sup>a</sup> D'après les antécédents médicaux.

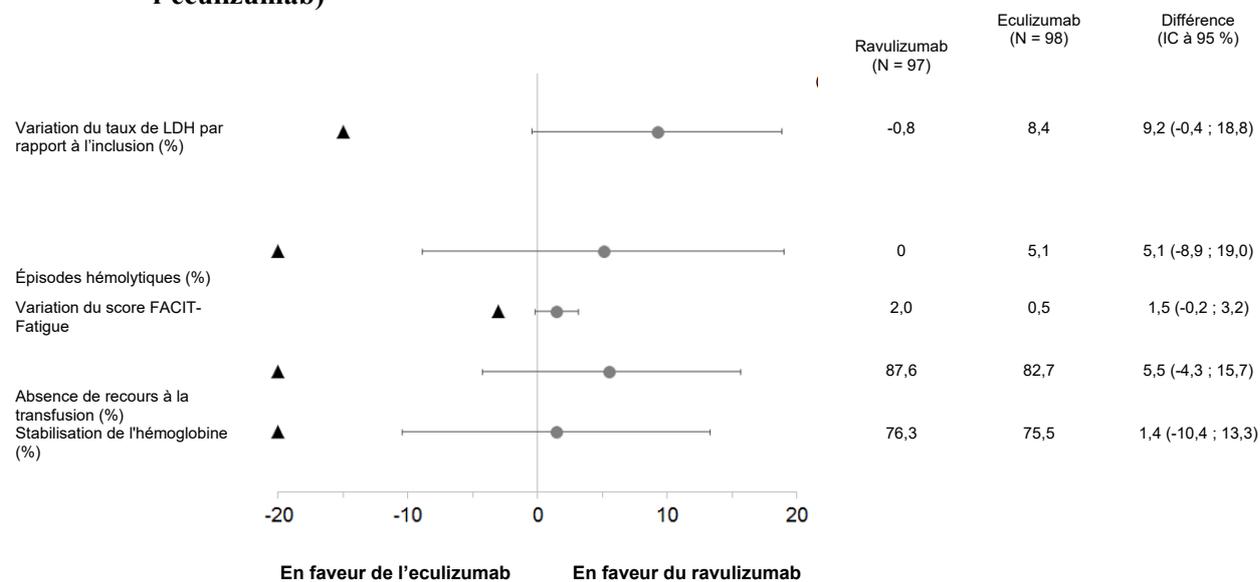
<sup>b</sup> La catégorie « autre » incluait thrombopénie, insuffisance rénale, pancytopenie, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies.

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 purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ou à un syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli* producteur de toxines Shiga (SHU à STEC) 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 13 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 13 : 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)
Autre		12 (21,4)
Antécédents de greffe	n (%)	8 (14,3)
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /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 <sup>2</sup> )	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 14.

**Tableau 14 : Analyse de la réponse complète de la MAT et des critères de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210aHUS-311)**

	Total	Répondeurs	
		n	Proportion (IC à 95 %) <sup>a</sup>
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)

<sup>a</sup> 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.

Quatre patients supplémentaires ont présenté une réponse complète de la MAT, qui a été confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines (avec une réponse complète de la MAT survenant aux jours 169, 302, 401 et 407), entraînant une réponse complète de la MAT globale chez 34 des

56 patients (60,7 % ; IC à 95 % : 47,0 % ; 74,4 %). 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, 47 patients (83,9 % ; IC à 95 % : 73,4 % ; 94,4 %) pour la normalisation de la LDH et 35 patients (62,5 % ; IC à 95 % : 48,9 % ; 76,1 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Une réponse complète de la MAT a été atteinte après une période médiane de 86 jours (7 à 169 jours). Une augmentation du nombre de plaquettes moyen a été observée rapidement après le début du traitement par le ravulizumab, ce nombre passant de  $118,52 \times 10^9/L$  lors de l'inclusion à  $240,34 \times 10^9/L$  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).

Chez les patients présentant une IRC de stade 5, 67,6 % (23/34) ont présenté une amélioration d'au moins un stade de l'IRC. 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. Dix-sept des 29 patients qui avaient besoin de séances de dialyse à l'inclusion dans l'étude étaient en mesure d'arrêter les séances au terme du suivi disponible, alors que 6 des 27 patients qui n'avaient pas besoin de séances de dialyse à l'inclusion étaient sous dialyse lors du dernier suivi disponible. Le tableau 15 résume les critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210-aHUS-311.

**Tableau 15 : Critères d'efficacité secondaires 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 $\geq 20$ g/L par rapport à l'inclusion avec une confirmation du résultat pendant la période d'évaluation initiale		
m/n		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 <sup>a</sup>		
m/n		32/47
Proportion (IC à 95 %)*		0,681 (0,529 ; 0,809)
Détérioration <sup>b</sup>		
m/n		2/13
Proportion (IC à 95 %)*		0,154 (0,019 ; 0,454)
DFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), 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. <sup>a</sup> Exclut les patients présentant une IRC de stade 1 à l'inclusion, car aucune amélioration n'est possible. <sup>b</sup> 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.

### *Myasthénie acquise généralisée (MAG)*

#### Étude chez des patients adultes atteints de MAG

L'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de MAG 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 MAG (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  $\geq 6$  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 16. 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 16 : Caractéristiques cliniques initiales dans l'étude ALXN1210-MG-306**

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
<b>Sexe</b>	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Féminin		45 (50,6)	44 (51,2)
<b>Âge lors de la première administration du médicament expérimental (ans)</b>	Moyenne (ET) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
<b>Patients âgés de 65 ans et plus lors de l'inclusion dans l'étude</b>	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
<b>Ancienneté de la MAG depuis le diagnostic (ans)</b>	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
<b>Score MG-ADL lors de l'inclusion</b>	Moyenne (ET) (min, max) Médiane	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
<b>Score QMG lors de l'inclusion</b>	Moyenne (ET) (min, max) Médiane	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
<b>Classification MGFA lors de l'inclusion</b>	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)

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
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 <sup>a</sup>	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Nombre de traitements immunosuppresseurs stables <sup>b</sup> 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)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 17.

**Tableau 17 : 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	-2,2 (-6,9 ; 2,6)	0,3734 <sup>a</sup>

			par rapport au score initial		
--	--	--	------------------------------	--	--

<sup>a</sup> 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 18 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 18 : Détérioration clinique et traitement de secours**

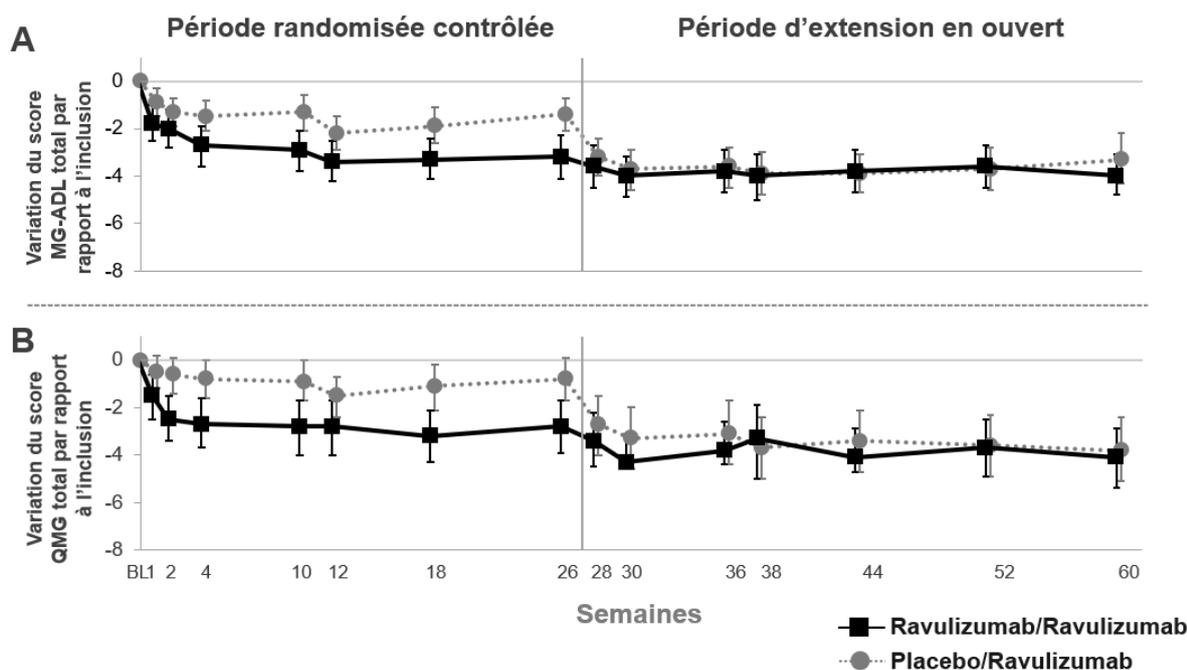
Paramètre	Statistique	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Nombre total de patients ayant présenté une détérioration clinique	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Nombre total de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours <sup>a</sup>	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

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

Au moment de l'analyse, 150 des 158 patients qui étaient entrés dans la période d'extension en ouvert étaient toujours dans l'étude.

Chez les patients qui avaient reçu initialement Ultomiris pendant la période randomisée contrôlée et qui ont poursuivi le traitement pendant les 34 premières 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 (figure 3).

**Figure 3 : Variation du score MG-ADL total (A) et du score QMG total (B) jusqu'à la semaine 60 par rapport à l'inclusion dans la période randomisée contrôlée (moyenne et IC à 95 %)**



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. Chez les patients suivis pendant 34 semaines dans la période d'extension en ouvert, la dose quotidienne de corticoïdes a été diminuée chez 28,0 % des patients et la corticothérapie a été arrêtée chez 6,2 %. 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  $\leq 7$  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 (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 19.

**Tableau 19 : 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 20 présente les antécédents médicaux liés à la maladie et les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-PNH-304.

**Tableau 20 : 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 <sup>a</sup>	0	1 (12,5)
Taux de LDH avant traitement (U/L) Médiane (min, max)	588,50 (444 ; 2269,7)	251,50 (140,5 ; 487)

<sup>a</sup> 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.

Abbréviations : 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  $\geq 20$  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 µg/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 21 ci-dessous.

**Tableau 21 : Résultats intermédiaires 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.

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 est une étude en cours, de phase III, multicentrique, à bras unique, d'une durée de 26 semaines menée chez des patients pédiatriques.

Au total, 21 patients naïfs de traitement par l'eculizumab avec un diagnostic documenté de SHUa et des signes de MAT ont été inclus ; parmi ces patients, 18 ont été inclus dans la population complète d'analyse. Selon les critères d'inclusion, les patients présentant une MAT due à un PTT ou à un SHU à STEC étaient exclus. Deux patients ont reçu une seule dose et un patient a reçu 2 doses ; ils ont ensuite arrêté le traitement et ont été exclus de la population d'analyse complète car le SHUa n'a pas été confirmé. Le poids moyen à l'inclusion était de 22,2 kg ; la majorité des patients relevaient de la catégorie de poids à l'inclusion de  $\geq 10$  à  $< 20$  kg. La majorité des patients (72,2 %) 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, 33,3 % (n = 6) 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  $< 1,5 \times \text{LSN}$  et nombre de plaquettes  $\geq 150\,000/\mu\text{L}$  et DFGe  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Par conséquent, il n'existe aucune information sur l'utilisation du ravulizumab chez les patients réfractaires à l'eculizumab.

Le tableau 22 présente les caractéristiques initiales des patients pédiatriques inclus dans l'étude ALXN1210-aHUS-312.

**Tableau 22 : Caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude ALXN1210-aHUS-312**

Paramètre	Statistiques	Ravulizumab (naïfs, N = 18)	Ravulizumab (relais, N = 10)
Tranche d'âge (ans) lors de la première perfusion	n (%)		
Naissance à < 2 ans		2 (11,1)	1 (10,0)
2 ans à < 6 ans		9 (50,0)	1 (10,0)
6 ans à < 12 ans		5 (27,8)	1 (10,0)
12 ans à < 18 ans		2 (11,1)	7 (70,0)
Sexe	n (%)		
Masculin		8 (44,4)	9 (90,0)
Origine ethnique <sup>a</sup>	n (%)		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiatique		5 (27,8)	4 (40,0)
Noire ou afro-américaine		3 (16,7)	1 (10,0)
Caucasienne		9 (50,0)	5 (50,0)
Inconnue		1 (5,6)	0 (0,0)
Antécédents de greffe	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquettes ( $10^9/\text{L}$ ), 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 ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ )	Médiane (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Dialyse nécessaire à l'inclusion	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

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

<sup>a</sup> 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  $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$  et LDH  $\leq 246 \text{ U/L}$ ) et une amélioration  $\geq 25 \%$  de la créatininémie par rapport à l'inclusion. 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 14 des 18 patients naïfs de traitement (77,8 %) pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, comme indiqué dans le tableau 23.

**Tableau 23 : 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 %) <sup>a</sup>
Réponse complète de la MAT	18	14	0,778 (0,524 ; 0,936)
Composante de la réponse complète de la MAT			
Normalisation des plaquettes	18	17	0,944 (0,727 ; 0,999)
Normalisation de la LDH	18	16	0,889 (0,653 ; 0,986)
Amélioration ≥ 25 % de la créatininémie par rapport à l'inclusion	18	15	0,833 (0,586 ; 0,964)
Normalisation hématologique	18	16	0,889 (0,653 ; 0,986)

Note : un patient est sorti de l'étude après avoir reçu deux doses de ravulizumab.

<sup>a</sup> 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 97 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  $60,50 \times 10^9/L$  lors de l'inclusion à  $296,67 \times 10^9/L$  au jour 8 et restant au-dessus de  $296 \times 10^9/L$  lors de toutes les visites ultérieures au cours de la période d'évaluation initiale (26 semaines).

Trois patients supplémentaires ont présenté une réponse complète de la MAT, qui a été confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines (avec une réponse complète de la MAT survenant aux jours 291, 297 et 353) ; ainsi, 17 patients sur 18 (94,4 %) (IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) ont présenté une réponse complète de la MAT. La réponse des composantes individuelles a augmenté et est passée à 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour la normalisation du nombre de plaquettes, 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour la normalisation de la LDH et 17 patients sur 18 (94,4 % ; IC à 95 % : 72,7 % ; 99,9 %) pour l'amélioration de la fonction rénale.

Les 6 patients qui avaient besoin de séances de dialyse lors de leur inclusion dans l'étude étaient en mesure d'arrêter les séances ; 5 d'entre eux les avaient déjà arrêtées au jour 43. Aucun patient n'a commencé de dialyse pendant l'étude. La majorité de la population de patients (15/17) présentait une amélioration d'au moins 1 stade de l'IRC au jour 183 ; 14 patients présentaient une amélioration d'au moins deux stades. Le tableau 24 résume les résultats des critères d'efficacité secondaires de l'étude ALXN1210-aHUS-312.

**Tableau 24 : Critère d'efficacité secondaire de l'étude ALXN1210-aHUS-312.**

Paramètres	Étude ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Valeur observée (n = 17)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 17)
Paramètres hématologiques relatifs à la MAT, jour 183		
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /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		
m/N		16/18
Proportion (IC à 95 %)*		0,889 (0,653 ; 0,986)
Modification du stade de l'IRC par rapport à l'inclusion, jour 183		
Amélioration <sup>a</sup>		
m/n		15/17
Proportion (IC à 95 %)*		0,882 (0,636 ; 0,985)
Détérioration <sup>b</sup>		
m/n		0/11
Proportion (IC à 95 %)*		0,000 (0,000 ; 0,285)
DFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), jour 183	Valeur observée (n = 17)	Variation par rapport à l'inclusion (n = 17)
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.

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

<sup>b</sup> 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.

#### *Myasthénie acquise généralisée (MAG)*

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 du ravulizumab étant une perfusion intraveineuse et la forme pharmaceutique étant une solution, 100 % de la dose 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 MAg ou de NMOSD sont présentés dans le tableau 25.

#### 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 MAg ou de NMOSD sont présentées dans le tableau 25.

**Tableau 25 : 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 MAg	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 ; MAg = myasthénie acquise généralisée ; HPN = hémoglobinurie 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 MAg 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 MAg 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 6 et le tableau 7 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 26 : 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) <sup>a</sup>	Dose de charge (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume de solution de NaCl (diluant) <sup>b</sup> (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

<sup>a</sup> Poids au moment du traitement.

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





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

EU/1/19/1371/001

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 juillet 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultomiris 245 mg solution injectable en cartouche

## 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.

Chaque cartouche préremplie contient 245 mg de ravulizumab dans 3,5 mL de solution (70 mg/mL). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injecteur sous-cutané)

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

- 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.

Ultomiris est indiqué pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients adultes 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.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le ravulizumab solution injectable doit être utilisé sous la direction et la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques ou rénaux.

#### Posologie

*Patients adultes atteints d'HPN ou de SHUa*

#### Dose de charge de ravulizumab en voie intraveineuse

Chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément ou en cas de relais de l'eculizumab, une dose de charge de ravulizumab en voie intraveineuse définie en fonction du poids doit être administrée avant le début du traitement d'entretien par le ravulizumab en voie sous-cutanée. Pour les informations posologiques concernant la dose de charge en fonction du poids pour la voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Ultomiris solution à diluer pour perfusion.

### Doses d'entretien de ravulizumab en voie sous cutanée

La dose d'entretien recommandée chez les patients adultes atteints d'HPN ou de SHUa pesant  $\geq 40$  kg est de 490 mg administrée une fois par semaine, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Le schéma posologique du ravulizumab solution injectable peut occasionnellement varier de  $\pm 1$  jour par rapport au jour d'injection prévu, mais la dose suivante doit être administrée conformément au schéma initial.

Les instructions pour l'instauration du traitement chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément ou en cas de relais du ravulizumab en voie intraveineuse ou de l'eculizumab sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab**

Population	Dose de charge de ravulizumab en fonction du poids (voie intraveineuse) <sup>a</sup>	Moment de la première dose d'entretien de ravulizumab en fonction du poids (voie sous-cutanée)
Patients n'étant pas sous traitement par le ravulizumab (voie intraveineuse) ou par l'eculizumab	Lors de l'instauration du traitement	2 semaines après la dose de charge de ravulizumab (voie intraveineuse)
Patients sous traitement par l'eculizumab	Lors de la prochaine dose d'eculizumab planifiée	2 semaines après la dose de charge de ravulizumab (voie intraveineuse)
Patients sous traitement par le ravulizumab (voie intraveineuse)	Sans objet	8 semaines après la dernière dose d'entretien de ravulizumab (voie intraveineuse)

<sup>a</sup> Pour la dose de charge de ravulizumab en voie intraveineuse en fonction du poids chez les patients pesant  $\geq 40$  kg, voir le RCP du ravulizumab solution à diluer pour perfusion.

Le traitement par plasmaphérèse, échange plasmatique ou perfusion de plasma frais congelé ou par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut diminuer les concentrations sériques du 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).

### *Relais du ravulizumab en voie sous-cutanée par le ravulizumab en voie intraveineuse*

Les patients recevant un traitement d'entretien par le ravulizumab en voie sous-cutanée ont la possibilité de changer pour la voie intraveineuse en accord avec leur médecin traitant. Pour des informations supplémentaires, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Ultomiris solution à diluer pour perfusion.

Les instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab en voie intraveineuse chez les patients recevant ravulizumab en voie sous-cutanée sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Instructions pour l'instauration du traitement par le ravulizumab en voie intraveineuse**

<b>Population</b>	<b>Dose de charge de ravulizumab en fonction du poids (voie intraveineuse)</b>	<b>Moment de la première dose d'entretien de ravulizumab en fonction du poids (voie intraveineuse)</b>
Patients sous traitement par le ravulizumab en voie sous-cutanée	Sans objet	1 semaine après la dernière dose de ravulizumab en voie sous-cutanée

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients 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 est 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 de l'efficacité du ravulizumab en voie sous-cutanée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Le ravulizumab en voie sous-cutanée ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

#### Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Le ravulizumab solution injectable peut être auto-administré ou administré par un professionnel de santé ou par un aidant ayant reçu une formation appropriée.

La solution injectable en cartouche est administrée à l'aide d'injecteurs sous-cutanés à usage unique.

Ce médicament doit être administré en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la face externe du bras. Il convient d'alterner les sites d'injection et les injections ne doivent pas être effectuées dans des régions cutanées présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur ou une induration. Les injections dans les zones présentant des cicatrices ou des vergetures doivent être évitées.

La dose de 490 mg de ravulizumab est administrée à l'aide de deux dispositifs d'administration sous-cutanée. Chaque dispositif contient un injecteur sous-cutané et une cartouche préremplie contenant 245 mg de ravulizumab. Les deux dispositifs d'administration sous-cutanée peuvent être utilisés simultanément ou successivement. Chaque injection est administrée en 10 minutes environ.

La cartouche préremplie et l'injecteur sous-cutané d'Ultomiris sont à usage unique.

Le ravulizumab solution injectable en cartouche n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse.

Ultomiris 245 mg solution injectable en cartouche ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

*Instructions détaillées pour l'administration :*

1. Sortir deux boîtes du réfrigérateur. Deux injecteurs sous-cutanés et deux cartouches sont nécessaires pour obtenir la dose complète.
2. Examiner l'emballage. Les injecteurs sous-cutanés ou les cartouches ne doivent pas être utilisés s'ils sont tombés, s'ils présentent des fissures ou semblent endommagés.
3. Laisser les injecteurs sous-cutanés et les cartouches préremplies dans les boîtes atteindre naturellement la température ambiante pendant au moins 45 minutes. Ne pas les remettre au réfrigérateur. Après 3 jours à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), ils doivent être détruits.
4. Avant l'administration, examiner la solution. La solution ne doit pas être injectée si elle contient des particules, si elle est trouble ou présente une floculation ou une coloration anormale.
5. Charger la première cartouche dans l'injecteur sous-cutané et la fixer bien en place avant de fermer la porte de la cartouche sur l'injecteur. Ne pas insérer la cartouche plus de 5 minutes avant l'injection afin d'éviter que la solution ne sèche.
6. Détacher la pellicule adhésive du premier injecteur sous-cutané et poser l'injecteur sur le site d'injection propre et sec choisi (cuisse, abdomen ou bras).
7. Pour commencer l'injection, appuyer fermement sur le bouton de déclenchement bleu et le relâcher.
8. Répéter les étapes pour le second injecteur sous-cutané.
9. Ne pas retirer l'injecteur avant la fin de l'injection (indiquée par l'indicateur de statut vert, 3 bips et par le piston blanc visible en totalité dans la fenêtre de visualisation du médicament).

Pour des instructions détaillées sur l'utilisation de l'injecteur sous-cutané, voir le mode d'emploi fourni avec l'injecteur.

#### **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 antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la 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. 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 atteints d'HPN ou de SHUa 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 telle qu'une hémolyse. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, afin que les symptômes de leur maladie puissent être surveillés.

### 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 rapportés.

Les patients doivent recevoir des informations (par exemple la notice) 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 à la perfusion systémiques 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.

### Allergies aux adhésifs acryliques

L'injecteur sous-cutané du ravulizumab en voie sous-cutanée contient un adhésif acrylique. Chez les patients présentant une allergie connue aux adhésifs acryliques, l'utilisation de ce produit peut provoquer une réaction allergique. Une prémédication doit être envisagée et/ou des mesures de support doivent être mises en place en cas d'apparition de signes d'allergie.

### 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 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 microangiopathie thrombotique (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 deux des résultats d'analyses biologiques suivants observés simultanément : diminution du nombre de plaquettes de 25 % ou plus par rapport à la valeur avant traitement ou par rapport au nombre de plaquettes le plus élevé durant le traitement par le ravulizumab ; augmentation du taux de créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport à la valeur 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) ;
- 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 indiquées à la rubrique 4.2.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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 FcRn endosomal et donc diminuer les concentrations sériques du ravulizumab.

#### **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 données cliniques sur l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte. Il n'a pas été réalisé d'études précliniques 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 toxicités spécifiques du produit sur la reproduction dans ces études. Dans la mesure où les 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**

Le ravulizumab 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 en voie intraveineuse ou sous-cutanée sont : céphalées (28,3 %), réactions au site d'injection (25 %), rhinopharyngite (19,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (18,1 %), pyrexie (15,6 %), diarrhée (15,2 %), nausées (13,2 %), douleurs abdominales (12,2 %), fatigue (11,2 %), arthralgie (11,0 %) et dorsalgie (10,3 %). Les effets indésirables les plus graves sont une infection à méningocoque (0,3 %) et une septicémie à méningocoque (0,1 %).

Le profil de sécurité du ravulizumab en voie sous-cutanée a semblé comparable à celui du ravulizumab en voie intraveineuse.

## Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel selon la convention de fréquence MedDRA 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 3 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation**

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

<sup>a</sup> Le terme « infection à méningocoque » inclut les termes préférentiels « infection à méningocoque » et « septicémie à méningocoque ».

<sup>b</sup> Le terme « infection gonococcique » inclut les infections gonococciques disséminées.

<sup>c</sup> Le terme « hypersensibilité » regroupe les termes préférentiels « hypersensibilité médicamenteuse avec lien de causalité » et « hypersensibilité ».

<sup>d</sup> Fréquence estimée sur la base des données depuis la commercialisation avec la formulation intraveineuse.

<sup>e</sup> Survenues lors de l'administration du ravulizumab par voie sous-cutanée.

<sup>f</sup> Le terme « réactions au site d'injection » inclut les termes suivants d'effets indésirables liés à l'injection survenus pendant l'injection sous-cutanée ou dans les 24 heures suivantes : réactions à l'injection (sans autre précision), érythème, rash, gonflement, prurit, ecchymose, douleur, hématome, induration, bleu, urticaire et inflammation.

## Description de certains effets indésirables

### *Infections/septicémie à méningocoque*

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. Dans les études cliniques, 0,4 % des patients ont développé une infection/septicémie à méningocoque grave pendant le

traitement par le ravulizumab ; tous étaient des adultes atteints d'HPN et étaient vaccinés. Tous les patients se sont rétablis tout en poursuivant le traitement par le ravulizumab.

Voir la rubrique 4.4 pour obtenir des informations sur la prévention et le traitement d'une infection à méningocoque suspectée. Chez les patients traités par le ravulizumab, les infections à méningocoque se présentaient sous forme de septicémie à méningocoque. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de septicémie à méningocoque et avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

#### *Réactions à la perfusion*

Les réactions à la perfusion ont été fréquentes ( $\geq 1$  %) dans les études cliniques. Elles étaient d'intensité légère à modérée et transitoires (par exemple lombalgie, chute de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle, gêne dans un membre, hypersensibilité médicamenteuse [réaction allergique], dysgueusie et somnolence). Ces réactions n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par Ultomiris.

#### *Immunogénicité*

Dans les études réalisées chez des patients adultes atteints d'HPN (n = 475), dans l'étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (N = 13), dans les études chez des patients atteints de SHUa (n = 89), 2 patients (0,3 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du traitement par le ravulizumab en formulation intraveineuse (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.

Dans l'étude du ravulizumab en formulation sous-cutanée menée dans l'HPN (N = 128), il n'a pas été observé d'anticorps anti-médicament apparus sous traitement.

#### *Réactions au site d'injection*

Dans les études cliniques menées dans l'HPN avec administration du ravulizumab par voie sous-cutanée à l'aide de l'injecteur sous-cutané, des réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 25 % des patients. Les réactions au site d'injection comprenaient : érythème, rash, gonflement, prurit, ecchymose, douleur, hématome, induration, bleu, urticaire et inflammation au site d'injection. Ces réactions étaient d'intensité légère et transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par le ravulizumab.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ravulizumab en formulation sous-cutanée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### 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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, l'injection doit être arrêtée immédiatement, 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 sélectifs, Code ATC : L04AA43

## Mécanisme d'action

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal de type IgG<sub>2/4k</sub> 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 de 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 par voie sous-cutanée chez des patients adultes atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab, il a été observé à la fin de l'administration de la première dose une inhibition immédiate et complète de la voie terminale du complément, qui a été maintenue pendant toute la période de traitement d'un an.

Les résultats pharmacodynamiques après l'administration de ravulizumab par voie sous-cutanée concordent avec les résultats antérieurs observés chez les patients adultes atteints d'HPN ou de SHUa traités par le ravulizumab en voie intraveineuse.

L'ampleur et la durée de la réponse pharmacodynamique chez les patients atteints d'HPN ou de SHUa après l'administration de ravulizumab dépendaient de l'exposition. Des taux de protéine C5 libre < 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.

## Efficacité et sécurité cliniques

### Voie sous-cutanée

#### Étude de l'administration par voie sous-cutanée chez des patients adultes atteints d'HPN (ALXN1210-PNH-303)

L'administration de ravulizumab par voie sous-cutanée a été évaluée dans une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert menée chez des patients adultes atteints d'HPN qui étaient stables sur le plan clinique (taux de LDH  $\leq 1,5 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN] après avoir été traités par l'eculizumab pendant au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude. L'étude a été menée chez 136 patients, dont 129 ont été inclus dans les analyses de l'efficacité et de la sécurité. Le critère d'évaluation principal dans l'étude ALXN1210-PNH-303 était la non-infériorité du ravulizumab administré par voie sous-cutanée (SC) à l'aide d'un injecteur sous-cutané par rapport au ravulizumab administré par voie intraveineuse (IV) en termes de C<sub>min</sub>. L'étude était conçue pour extrapoler les données d'efficacité et de sécurité obtenues avec l'administration du ravulizumab par voie intraveineuse à l'administration par voie sous-cutanée.

Les patients ayant terminé la période de traitement randomisée de 10 semaines sont suivis pendant une durée allant jusqu'à 172 semaines dans la période d'extension à long terme. Pendant la période de traitement randomisée, les patients ont été stratifiés en fonction du groupe de poids ( $\geq 40$  kg à < 60 kg et  $\geq 60$  kg à < 100 kg) et randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le ravulizumab en formulation sous-cutanée ou intraveineuse. Le jour 1, tous les patients ont reçu une dose de charge de ravulizumab en formulation intraveineuse déterminée en fonction du poids. À partir du jour 15, les patients randomisés dans le groupe ravulizumab en formulation sous-cutanée ont reçu une dose d'entretien (490 mg) par voie sous-cutanée une fois par semaine, tandis que les patients randomisés dans le groupe ravulizumab en formulation intraveineuse ont reçu la dose d'entretien en fonction du poids autorisée administrée par voie intraveineuse. Après la période de traitement randomisée (à partir du jour 71), les patients qui étaient randomisés dans le groupe formulation intraveineuse sont passés à la dose de 490 mg de ravulizumab en formulation sous-cutanée une fois par semaine jusqu'à la fin de la période d'extension.

Lors de l'inclusion, la taille totale moyenne du clone HPN érythrocytaire était de 48,35 %, celle du clone HPN granulocytaire était de 77,22 % et celle du clone HPN monocyttaire était de 80,18 %.





satisfaction plus élevée avec la voie d'administration sous-cutanée qu'avec la voie d'administration intraveineuse de l'eculizumab.

### Voie intraveineuse

#### *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 (étude ALXN1210-PNH-301),
- 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 (étude ALXN1210-PNH-302).

Le ravulizumab était administré conformément à la posologie recommandée indiquée dans le schéma posologique d'Ultomiris autorisé (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 antibioprophylaxie 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)

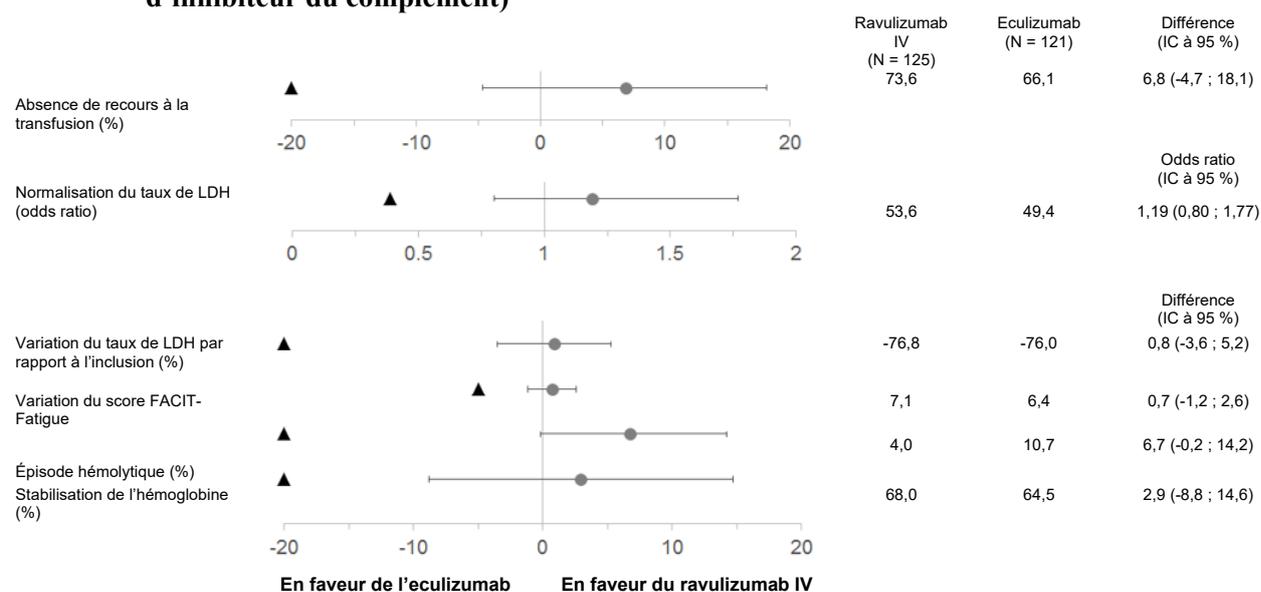
L'étude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément était une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 26 semaines menée chez 246 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément avant l'inclusion dans l'étude. Les patients 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 6 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.



**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).

### 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.

Les antécédents médicaux d'HPN étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab en voie intraveineuse et par l'eculizumab. Les antécédents transfusionnels sur 12 mois étaient similaires entre les groupes de traitement par le ravulizumab en voie intraveineuse 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 7 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 notable observée entre les groupes de traitement.

**Tableau 7 : 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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>		14 (14,4)	14 (14,3)

<sup>a</sup> D'après les antécédents médicaux.

<sup>b</sup> 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).











Après la sortie du réfrigérateur, Ultomiris peut être conservé dans la boîte en carton d'origine à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant une durée allant jusqu'à 3 jours. Ne pas remettre au réfrigérateur. Le médicament doit être éliminé après 3 jours s'il n'a pas été utilisé.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte en carton contenant une cartouche préremplie et un injecteur sous-cutané.

3,5 mL de solution stérile dans une cartouche préremplie unidose (en polymère d'oléfine cyclique avec septum en élastomère et piston) avec capuchon en résine. La cartouche préremplie est assemblée par montage par vis télescopique. La cartouche préremplie est emballée avec un injecteur sous-cutané. L'injecteur sous-cutané est destiné à n'être utilisé qu'avec la cartouche préremplie de 3,5 mL fournie.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

EU/1/19/1371/004

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 juillet 2019

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.  
6051 George Watts Hill Drive  
Research Triangle Park, North Carolina 27709  
ÉTATS-UNIS

Patheon Biologics LLC  
4766 La Guardia Drive  
St. Louis, Missouri 63134  
ÉTATS-UNIS

Lonza Biologics Porriño, S.L.  
C/ La Relba, s/n.  
Porriño  
Pontevedra 36400  
ESPAGNE

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLANDE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLANDE

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth A91 P9KD  
IRLANDE

Almac Pharma Services Limited  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
ROYAUME-UNI

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).





l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à huit mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir ni faire de don de sperme jusqu'à huit mois après l'arrêt du traitement.

- Le risque d'hémolyse grave après l'interruption/le report des administrations de ravulizumab, ses signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter les administrations de ravulizumab (HPN uniquement).
- Le risque de complications graves liées à la MAT après l'interruption/le report de l'administration de ravulizumab, ses signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter l'administration de ravulizumab (SHUa uniquement).
- Les risques potentiels d'infections graves autres que les infections à *Neisseria* sp., de cancers et d'anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN traités par ravulizumab.
- L'inclusion dans les registres HPN ou SHUa.
- **Le guide destiné aux parents** (remis avec le guide destiné aux patients, pour la voie intraveineuse uniquement) doit contenir les messages clés suivants :
  - Les risques d'infection à méningocoque et d'infections graves chez les nourrissons et les enfants.
- **La carte patient** doit contenir les messages clés suivants :
  - Les signes et les symptômes d'infection à méningocoque.
  - Une mise en garde à solliciter immédiatement des soins médicaux en présence des signes ci-dessus.
  - La mention indiquant que le patient est traité par ravulizumab.
  - Les coordonnées auxquelles un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations.
  - La carte patient doit être conservée pendant 8 mois après l'administration de la dernière dose de ravulizumab.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit envoyer annuellement aux prescripteurs ou aux pharmaciens qui ont prescrit/délivré le ravulizumab un rappel afin que ceux-ci vérifient si une (re-)vaccination contre *Neisseria meningitidis* est nécessaire pour leurs patients traités par ravulizumab.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer, dans chaque État membre dans lequel Ultomiris est commercialisé, de la mise en place d'un système de distribution contrôlée d'Ultomiris au-delà du niveau des mesures de réduction des risques de routine. Les conditions suivantes doivent être remplies avant la délivrance du produit :

- Soumission d'une confirmation écrite de l'immunisation du patient avec un vaccin antiméningococcique contre tous les sérogroupes de *N. meningitidis* disponible et/ou d'une antibioprofylaxie, conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**













































































































