

## **Remboursement d'Ultomiris (ravulizumab) pour le traitement des adultes atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)**

***L'HPN est une maladie ultra-rare du sang qui, si elle n'est pas traitée, peut provoquer de nombreux symptômes invalidants et des complications susceptibles d'endommager les organes vitaux et de conduire à un décès prématuré <sup>1-5</sup>***

***Ultomiris est le premier traitement inhibiteur du complément C5 à effet prolongé à avoir été approuvé pour le traitement de l'HPN, avec une administration tous les deux mois***

Paris le 8 mars 2022 – Alexion Pharma France annonce aujourd'hui la publication au Journal Officiel (JO) de l'agrément aux collectivités et de l'inscription sur la liste en sus de la T2A de sa spécialité, *Ultomiris* (ravulizumab), solution à diluer pour perfusion (en présentations de 1100mg/11 ml et 300 mg/3ml), dans le traitement de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ou qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les six derniers mois.

*Ultomiris* représente une étape significative dans le traitement de l'HPN. Celui-ci est une nouvelle alternative thérapeutique dans l'inhibition du complément C5 avec un effet prolongé et démontrant un profil de tolérance similaire et une efficacité non inférieure à l'eculizumab, avec une administration d'entretien toutes les huit semaines.

« *L'HPN est une maladie rare qui peut avoir des conséquences majeures pour les patients, particulièrement sur leur qualité de vie car ils doivent suivre un traitement chronique. Nous sommes ravis qu'une nouvelle alternative thérapeutique telle que ravulizumab soit disponible pour les patients adultes atteints d'HPN en France car elle permet une réduction de la fréquence d'administration.* » Muriel Dahan, Vice-Présidente de l'Association HPN France-Aplasie Médullaire de 2010 à 2022, et mère d'une jeune femme souffrante d'HPN depuis 2007.

L'HPN est une maladie chronique, progressive et potentiellement mortelle qui, si elle n'est pas traitée, peut provoquer de nombreux symptômes invalidants et des complications, dont des cas de thrombose <sup>3-7</sup>. La thrombose survient lorsqu'un caillot de sang présent à l'intérieur d'un vaisseau sanguin ralentit ou bloque la circulation du sang. Des cas graves de thrombose peuvent se produire dans tout le corps et endommager des organes vitaux ainsi que provoquer des accidents vasculaires cérébraux, des crises cardiaques et potentiellement des décès prématurés <sup>3,5-15</sup>. L'HPN peut affecter des hommes et des femmes de toutes origines et de tous âges, avec une moyenne d'âge d'apparition des symptômes au début de la trentaine <sup>3,8,15,16</sup>. L'HPN reste souvent non-identifiée, avec des retards de diagnostic allant d'un à plus de cinq ans en moyenne, selon les pays <sup>16</sup>.

« La disponibilité d'Ultomiris représente une avancée majeure pour le traitement des patients atteints d'HPN » a déclaré le professeur Régis Peffault de Latour, hématologue à l'hôpital Saint-Louis à Paris (AP-HP) et coordinateur du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. « Les patients français souffrant d'HPN ont désormais plus de liberté grâce à ce traitement administré à une fréquence réduite avec une efficacité et un profil de tolérance similaires à celui d'eculizumab. ».

Dans son avis du 16 septembre 2020, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a considéré qu'Ultomiris apporte un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (IV) dans la stratégie de prise en charge de l'HPN<sup>15</sup>. L'avis s'est appuyé sur deux études cliniques de phase III randomisées, multicentriques, en ouvert, contrôlées contre comparateur actif (eculizumab), qui ont démontré la sécurité et l'efficacité d'Ultomiris chez les patients adultes atteints d'HPN. La première concernait une étude menée chez des patients atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément (ALX1210-PNH-301 ; n=246) et la seconde concernait des patients atteints d'HPN préalablement traités par l'eculizumab qui étaient stables sur le plan clinique après traitement par l'eculizumab depuis au moins six mois (ALX1210-PNH-302 ; n=192)<sup>17,18</sup>. Les résultats de l'étude ALX1210-PNH-301 indiquent qu'Ultomiris a démontré sa non-infériorité par rapport à l'eculizumab sur la réduction du recours à la transfusion et sur la normalisation du taux de lactate déshydrogénase (LDH)<sup>17</sup>. Au sein de l'étude ALX1210-PNH-302, les résultats indiquent qu'Ultomiris a démontré sa non-infériorité par rapport à l'eculizumab et a montré le maintien de l'efficacité sur la réduction de l'hémolyse<sup>18</sup>.

« L'engagement d'Alexion pour améliorer la vie des patients atteints d'HPN est au cœur de notre raison d'être depuis notre création, c'est pourquoi nous sommes particulièrement fiers d'avoir pu développer et mettre à leur disposition cette nouvelle alternative thérapeutique innovante. » explique Céline Khalife, Directeur Général, France, Belgique, et Luxembourg, Alexion, AstraZeneca Rare Disease. « Ultomiris permet de réduire l'impact du traitement de la maladie pour le patient, sur le système de santé et sur les professionnels, grâce à une fréquence d'administration réduite ».

### **A propos de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**

L'HPN est une maladie grave et ultra-rare du sang aux conséquences dévastatrices. Elle se caractérise par la destruction des globules rouges, un processus appelé également hémolyse. L'HPN survient lorsque le système du complément - une partie du système immunitaire de l'organisme - réagit de manière excessive, conduisant l'organisme à attaquer ses propres globules rouges. L'HPN passe souvent inaperçue, le délai de diagnostic pouvant aller d'un à plus de cinq ans. Les patients atteints d'HPN peuvent présenter de nombreux symptômes différents, tels que la fatigue, des difficultés à avaler, un essoufflement, des douleurs abdominales, un

dysfonctionnement érectile, une urine de couleur foncée et une anémie. La conséquence la plus dévastatrice de l'hémolyse chronique est la formation de caillots sanguins qui peuvent se former dans les vaisseaux sanguins de tout le corps, endommager les organes vitaux et potentiellement conduire à un décès prématuré. Le pronostic de l'HPN peut être mauvais dans de nombreux cas, de sorte qu'un diagnostic précis et rapide – en plus d'un traitement approprié – est essentiel pour améliorer l'état des patients.

### **A propos d'Ultomiris**

*Ultomiris* est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus :

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

Les données de sécurité, obtenues à partir des études cliniques d'*Ultomiris* indiquent plusieurs contre-indications dont : i) Hypersensibilité à *Ultomiris* ou à l'un des excipients ; ii) Patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement ; iii) Patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée. Les effets indésirables les plus fréquents (très fréquents) sont : diarrhée, nausées, rhinopharyngites et céphalées. Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participant aux études cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque.

Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par *Ultomiris* 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. Avant toute prescription ou utilisation, les professionnels de santé doivent prendre connaissance des documents de réduction des risques en vigueur, disponibles à l'adresse <http://alexionpharma.fr/Nos-medicaments>.

Pour une information complète sur *Ultomiris*, consulter <http://alexionpharma.fr/Nos-medicaments>.

### **A propos d'Alexion**

Alexion, AstraZeneca Rare Disease, est l'entité d'AstraZeneca dédiée aux maladies rares, créée à la suite de l'acquisition en 2021 d'Alexion Pharmaceuticals, Inc. En tant que leader des maladies rares depuis près de 30 ans, Alexion se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments qui changent la vie de patients et de familles touchés par des maladies rares impactant gravement leurs conditions de vie. Alexion concentre ses efforts de recherche sur de nouvelles molécules et cibles dans la cascade du complément. Ses projets de développement sont axés sur l'hématologie, la néphrologie, la neurologie, les troubles métaboliques, la cardiologie, et l'ophtalmologie. Basée à Boston, dans le Massachusetts, Alexion a des bureaux dans le monde entier et sert des patients dans plus de 50 pays. Plus d'informations sont disponibles sur <https://alexionpharma.fr/>

### A propos de AstraZeneca

AstraZeneca (LSE/STO/Nasdaq : AZN) est une société biopharmaceutique internationale à vocation scientifique qui se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments sur ordonnance dans les domaines de l'oncologie, des maladies rares et de la biopharmacie, notamment pour les maladies cardiovasculaires, rénales, métaboliques, respiratoires et immunologiques. Basée à Cambridge, au Royaume-Uni, AstraZeneca est présente dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients dans le monde. Pour plus d'informations, veuillez consulter le site [astrazeneca.fr](http://astrazeneca.fr) et suivre la société sur Twitter @AstraZenecaFR.

### Contact presse

Olivier Clement, [oclement@apcoworldwide.com](mailto:oclement@apcoworldwide.com), +33 7 64 47 24 07

### Références :

1. Sahin, F. *et al.* "Pesc PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines." *American journal of blood research* vol. 6,2 19-27. 5 Aug. 2016.
2. Peacock-Young, B. *et al.* "The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source." *Haematologica* vol. 103,1 (2018): 9-17. doi:10.3324/haematol.2017.177618.
3. Peffault de Latour, R. *et al.* "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories." *Blood* vol. 112,8 (2008): 3099-106. doi:10.1182/blood-2008-01-133918.
4. Loschi, M. *et al.* "Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study." *American journal of hematology* vol. 91,4 (2016): 366-70. doi:10.1002/ajh.24278.
5. Doutrelon, C *et al.* "L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : une cause méconnue de thrombose ?" [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An unknown cause of thrombosis?]. *Journal des maladies vasculaires* vol. 40,6 (2015): 384-90. doi:10.1016/j.jmv.2015.06.006.

6. Hill, A. *et al.* "Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria." *British journal of haematology* vol. 137,3 (2007): 181-92. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x.
7. Hillmen, P *et al.* "Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria." *The New England journal of medicine* vol. 333,19 (1995): 1253-8. doi:10.1056/NEJM199511093331904.
8. Schrezenmeier, H. *et al.* "Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry." *Haematologica* vol. 99,5 (2014): 922-9. doi:10.3324/haematol.2013.093161Brodsky RA. *Blood Rev.* 2008;22:65-74.
9. Brodsky, R. A. "Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria." *Blood reviews* vol. 22,2 (2008): 65-74. doi:10.1016/j.blre.2007.10.002.
10. Weitz, I *et al.* "Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria." *Internal medicine journal* vol. 43,3 (2013): 298-307. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x.
11. Lee, J. W. *et al.* "Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry." *International journal of hematology* vol. 97,6 (2013): 749-57. doi:10.1007/s12185-013-1346-4.
12. Dacie, J V, and S M Lewis. "Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease." *Series haematologica (1968)* vol. 5,3 (1972): 3-23.
13. Nishimura, J. *et al.* "Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan." *Medicine* vol. 83,3 (2004): 193-207. doi:10.1097/01.md.0000126763.68170.46.
14. Socié, G. *et al.* "Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology." *Lancet (London, England)* vol. 348,9027 (1996): 573-7. doi:10.1016/s0140-6736(95)12360-1.
15. HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580\\_ULATOMIRIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18580.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULATOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf). (site consulté en janvier 2022)
16. Shammo, J. M., *et al.* "Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome International Foundation and the National Organization for Rare Disorders utilizing an Internet-based survey." (2015): 3264-3264.
17. Lee, J. W. *et al.* "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study." *Blood* vol. 133,6 (2019): 530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
18. Kulasekararaj, A. G. *et al.* "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study." *Blood* vol. 133,6 (2019): 540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805