

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{PR}**ULTOMIRIS^{MD}**

Ravulizumab pour injection

Solution concentrée pour perfusion intraveineuse à 10 mg/mL et à 100 mg/mL

Immunosuppresseur sélectif

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH-8045 Zurich, Suisse

Date d'approbation initiale : 28 août 2019

Date de révision : 06 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261864

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[1 Indications]	[NOV. 2022]
[4 Posologie et administration], [4.2 Dose recommandée et modification posologique]	[NOV. et DÉC. 2022]
[7 Mises en garde et précautions]	[NOV. 2022]

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 10	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.3	Interactions médicaments-comportements.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicaments-aliments.....	22
9.6	Interactions médicaments-plantes médicinales.....	22
9.7	Interactions médicaments-analyses de laboratoire	23
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	27
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	49
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

ULTOMIRIS (ravulizumab pour injection) est indiqué pour le traitement de patients adultes et de patients pédiatriques âgés d'un mois et plus atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

ULTOMIRIS (ravulizumab pour injection) est indiqué pour le traitement de patients adultes et de patients pédiatriques âgés d'un mois et plus atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) afin d'inhiber la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément.

Usage restreint :

ULTOMIRIS n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints du syndrome hémolytique et urémique associé à *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (SHU-STECS).

Myasthénie grave généralisée (gMG)

ULTOMIRIS (ravulizumab pour injection) est indiqué pour le traitement d'adultes atteints de myasthénie grave généralisée (gMG) présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACh).

ULTOMIRIS a été évalué chez des adultes atteints d'une gMG de grade II à IV selon la classification MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) qui présentent un score MGADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) ≥ 6

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a examinées, l'innocuité et l'efficacité d'Ultomiris chez les enfants atteints d'HPN et de SHUa ont été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation exclusivement chez les enfants atteints d'HPN ou de SHUa a été autorisée par Santé Canada (voir la **section 7.1.3**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Ultomiris peut être administré à des patients atteints d'HPN, de SHUa ou de gMG qui ont 65 ans ou plus. Rien n'indique que des précautions particulières doivent être prises pour traiter une population de personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Ultomiris est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la **section 6, intitulée Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**.

N'instaurer pas un traitement par Ultomiris chez des patients présentant une infection à *Neisseria meningitidis* non résolue.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

MISE EN GARDE : INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES GRAVES

Des cas d'infection/de septicémie à méningocoques potentiellement mortels sont survenus chez des patients traités par Ultomiris. Les infections à méningocoques peuvent rapidement mettre la vie en danger ou être mortelles si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement (voir la section 7, intitulée *Mises en garde et précautions*).

- Conformez-vous aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination antiméningococcique chez les patients présentant des déficits du complément.
- Tous les patients doivent avoir reçu un vaccin antiméningococcique avant ou au moment d'instaurer un traitement par Ultomiris, à moins que les risques associés au report du traitement par Ultomiris l'emportent sur les risques de contracter une infection à méningocoques (voir aussi *Infections à méningocoques graves* à la section 7 pour obtenir des directives supplémentaires concernant la prise en charge du risque d'infections à méningocoques).
- Surveillez les signes avant-coureurs d'une infection à méningocoques chez les patients et traitez-les immédiatement en cas de soupçon d'une telle infection.

Au Canada, Ultomiris est accessible en vertu d'un programme de distribution contrôlée. Les patients sont inscrits dans un programme de soutien aux patients (PSP) qui leur est consacré

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Ultomiris doit être administré par un professionnel de la santé qualifié.

Vaccinez les patients conformément aux lignes directrices actuelles du CCNI, afin de réduire le risque d'infection grave (voir la section 3, intitulée *Encadré de mises en garde et précautions importantes*).

Administrez un traitement antibactérien prophylactique de 2 semaines aux patients lorsqu'Ultomiris doit être instauré immédiatement et que les vaccins sont administrés moins de 2 semaines avant le début du traitement par Ultomiris.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée pour le traitement par Ultomiris administré par voie intraveineuse (i.v.) aux adultes et aux enfants atteints d'HPN ou de SHUa dont le poids corporel est supérieur ou égal à 5 kg ou d'adultes atteints de gMG dont le poids corporel est supérieur ou égal à 40 kg est établie en fonction du poids corporel du patient, de la manière indiquée dans le tableau 1, les doses d'entretien étant administrées toutes les 4 ou 8 semaines à partir de 2 semaines suivant la dose d'attaque. Occasionnellement, il est permis de modifier le calendrier posologique de 7 jours avant ou après le jour de perfusion prévu (sauf pour la

première dose d'entretien d'Ultomiris), mais la dose ultérieure doit être administrée selon le calendrier initial.

Chez les patients qui passent de Soliris^{MD} à Ultomiris, la dose d'attaque d'Ultomiris doit être administrée au moment de la prochaine perfusion prévue de Soliris, puis les doses d'entretien d'Ultomiris sont administrées une fois toutes les 4 à 8 semaines (en fonction du poids corporel) à partir de 2 semaines suivant l'administration de la dose d'attaque, de la manière indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique d'Ultomiris établi en fonction du poids

Intervalle de poids corporel (kg)	Dose d'attaque (mg)	Dose d'entretien (mg)	Intervalle posologique
≥ 5 à < 10*	600	300	Toutes les 4 semaines
≥ 10 à < 20*	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30*	900	2 100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40*	1 200	2 700	Toutes les 8 semaines
≥ 40 à < 60	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
≥ 60 à < 100	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
≥ 100	3 000	3 600	Toutes les 8 semaines

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

Administration supplémentaire après un échange plasmatique (EP), une plasmaphérèse (PP) ou l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

Il a été montré que l'échange plasmatique (EP), la plasmaphérèse et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) réduisent les taux sériques d'Ultomiris. L'administration d'une dose supplémentaire d'Ultomiris est requise chez les patients soumis à un EP, à une PP ou recevant des IgIV (tableau 2).

Tableau 2 : Dose supplémentaire d'ULTOMIRIS après un EP, une PP ou l'administration d'IgIV

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

Abréviations : IgIV = immunoglobuline intraveineuse; EP = échange plasmatique; PP = plasmaphérèse

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux : Chaque flacon d'Ultomiris est destiné à un usage unique seulement.

Il faut diluer Ultomiris à 100 mg/mL jusqu'à atteindre une concentration finale de 50 mg/mL. Il faut diluer Ultomiris à 10 mg/mL jusqu'à atteindre une concentration finale de 5 mg/mL.

Une technique aseptique doit être utilisée.

Préparez Ultomiris de la manière suivante :

1. Le nombre de flacons à diluer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite; voir la **section 4.2, intitulée Dose recommandée et modification posologique**.
2. Avant de procéder à la dilution, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée sur le plan visuel; la solution doit être exempte de toute particule ou précipité que ce soit. N'utilisez pas la solution si elle présente des particules ou des précipités.
3. Le volume calculé du produit médicinal est retiré du nombre de flacons nécessaire, puis dilué dans un sac de perfusion à l'aide d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) utilisée comme diluant. Reportez-vous aux tableaux de référence sur l'administration ci-dessous. Le produit doit être mélangé délicatement. Il ne doit pas être agité.
4. Après la dilution, la concentration finale de la solution pour perfusion doit être de 50 mg/mL pour Ultomiris à 100 mg/mL et de 5 mg/mL pour Ultomiris à 10 mg/mL.
5. La solution préparée doit être administrée immédiatement après la préparation. N'administrez pas la solution en injection intraveineuse rapide ou en injection bolus. Reportez-vous aux tableaux de référence sur l'administration ci-dessous pour connaître la durée minimale de la perfusion. La perfusion doit être administrée au travers d'un filtre de 0,2 µm.
6. Si le produit médicinal n'est pas utilisé immédiatement après la reconstitution, la période de conservation entre 2°C et 8°C ne doit pas dépasser 24 heures, ce qui comprend la durée de perfusion prévue.

Les tableaux de référence sur l'administration des doses d'attaque, d'entretien et des doses supplémentaires d'Ultomiris à 100 mg/mL et à 10 mg/mL sont fournis dans les tableaux 3 à 8.

Tableau 3 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'attaque d'Ultomiris à 100 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose d'attaque (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 5 à < 10*	600	6	6	12	1,4	9
≥ 10 à < 20*	600	6	6	12	0,8	15
≥ 20 à < 30*	900	9	9	18	0,6	39
≥ 30 à < 40*	1 200	12	12	24	0,5	48
≥ 40 à < 60	2 400	24	24	48	0,8	60
≥ 60 à < 100	2 700	27	27	54	0,6	90
≥ 100	3 000	30	30	60	0,4	150

^a Poids corporel au moment du traitement.

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

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

Tableau 4 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'attaque d'Ultomiris à 10 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose d'attaque (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 5 à < 10*	600	60	60	120	3,8	32
≥ 10 à < 20*	600	60	60	120	1,9	63
≥ 20 à < 30*	900	90	90	180	1,5	120
≥ 30 à < 40*	1 200	120	120	240	1,3	184
≥ 40 à < 60	2 400	240	240	480	1,9	252
≥ 60 à < 100	2 700	270	270	540	1,7	317
≥ 100	3 000	300	300	600	1,8	333

^a Poids corporel au moment du traitement.

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

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

Tableau 5 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'entretien d'Ultomiris à 100 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 5 à < 10*	300	3	3	6	0,8	8
≥ 10 à < 20*	600	6	6	12	0,8	15
≥ 20 à < 30*	2 100	21	21	42	1,3	32
≥ 30 à < 40*	2 700	27	27	54	1,1	49
≥ 40 à < 60	3 000	30	30	60	0,9	67
≥ 60 à < 100	3 300	33	33	66	0,7	94
≥ 100	3 600	36	36	72	0,5	144

^a Poids corporel au moment du traitement

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

Tableau 6 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'entretien d'Ultomiris à 10 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose d'entretien (mg)	Volume d'Ultomiris (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 5 à < 10*	300	30	30	60	1,9	31
≥ 10 à < 20*	600	60	60	120	1,9	63
≥ 20 à < 30*	2 100	210	210	420	3,3	127
≥ 30 à < 40*	2 700	270	270	540	2,8	192

≥ 40 à < 60	3 000	300	300	600	2,3	257
≥ 60 à < 100	3 300	330	330	660	2,0	330
≥ 100	3 600	360	360	720	2.2	327

^a Poids corporel au moment du traitement

^b Ultomiris ne doit être dilué qu'à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

Tableau 7 : Tableau de référence des doses supplémentaires d'Ultomiris à 100 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose supplémentaire (mg)	Ultomiris Volume (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 40 à < 60	600	6	6	12	0,25	48
	1 200	12	12	24	0,42	57
	1 500	15	15	30	0,5	60
≥ 60 à < 100	600	6	6	12	0,2	60
	1 500	15	15	30	0,36	83
	1 800	18	18	36	0,42	86
≥ 100	600	6	6	12	0,17	71
	1 500	15	15	30	0,25	120
	1 800	18	18	36	0,28	129

Remarque : Reportez-vous au tableau 3 pour choisir la dose supplémentaire de ravulizumab.

^a Poids corporel au moment du traitement.

^b Diluez Ultomiris uniquement dans du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP.

Tableau 8 : Tableau de référence des doses supplémentaires d'Ultomiris à 10 mg/mL

Intervalle de poids corporel (kg) ^a	Dose supplémentaire (mg)	Ultomiris Volume (mL)	Volume du diluant de NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion (h)	Vitesse maximale de la perfusion (mL/h)
≥ 40 à < 60	600	60	60	120	0,5	240
	1 200	120	120	240	1,0	240
	1 500	150	150	300	1,2	250
≥ 60 à < 100	600	60	60	120	0,4	300
	1 500	150	150	300	1,0	300
	1 800	180	180	360	1,1	328
≥ 100	600	60	60	120	0,4	300
	1 500	150	150	300	1,0	300
	1 800	180	180	360	1,1	328

Remarque : Reportez-vous au tableau 3 pour choisir la dose supplémentaire de ravulizumab.

^a Poids corporel au moment du traitement.

^b Diluez Ultomiris uniquement dans du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP.

Les préparations d'Ultomiris à 10 mg/mL et à 100 mg/mL ne doivent pas être mélangés.

Tout produit médicamenteux inutilisé doit être jeté conformément aux exigences locales.

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux. La reconstitution et la dilution ne doivent être effectuées qu'à l'aide d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) utilisée comme diluant.

4.4 Administration

Administrez Ultomiris seulement au moyen d'une perfusion intraveineuse.

N'administrez pas Ultomiris en injection intraveineuse rapide ou en injection bolus.

- Il faut diluer Ultomiris à 100 mg/mL jusqu'à atteindre une concentration finale de 50 mg/mL.
- Il faut diluer Ultomiris à 10 mg/mL jusqu'à atteindre une concentration finale de 5 mg/mL.
- Pour perfusion intraveineuse seulement.
- Ultomiris doit être administré au travers d'un filtre de 0,2 µm.

Avant l'administration, il faut laisser le mélange atteindre la température ambiante (18-25 °C, ou 64-77 °F). Il ne faut pas chauffer le mélange dans un four à micro-ondes ou à l'aide d'une source de chaleur quelconque autre que la température de l'air ambiant.

Les produits médicamenteux parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant l'administration afin de vérifier qu'ils sont exempts de particules et qu'ils ne présentent aucune décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution le permettent.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, reprenez votre calendrier régulier de prise dès que possible. Occasionnellement, il est permis de modifier le calendrier posologique de 7 jours avant ou après le jour de perfusion prévu (sauf pour la première dose d'entretien d'Ultomiris), mais la dose ultérieure doit être administrée selon le calendrier initial.

5 SURDOSAGE

Ultomiris doit être administré par un professionnel de la santé, ce qui réduit au minimum le risque de surdosage important. Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les études cliniques.

Pour prendre en charge un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 9 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique, concentration, composition	Ingrédients non médicamenteux
-----------------------	---	-------------------------------

Perfusion intraveineuse	300 mg/3 mL (100 mg/mL), flacon à dose unique 1 100 mg/11 mL (100 mg/mL), flacon à dose unique	Polysorbate 80 Phosphate de sodium dibasique Phosphate de sodium monobasique L-arginine Sucrose Eau pour injection
Perfusion intraveineuse	300 mg/30 mL (10 mg/mL), flacon à dose unique	Polysorbate 80 Chlorure de sodium Phosphate de sodium dibasique Phosphate de sodium monobasique Eau pour injection

Description

Ultomiris est une préparation de ravulizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé à longue durée d'action de type IgG2/4K produit dans une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois au moyen d'une technologie de l'ADN recombinant.

Ultomiris à 100 mg/mL

Chaque flacon de 3 mL contient 300 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Chaque flacon de 11 mL contient 1 100 mg de ravulizumab (100 mg/mL).
Solution translucide, de transparente à jaunâtre et d'un pH de 7,4.

Ultomiris à 10 mg/mL

Chaque flacon de 30 mL contient 300 mg de ravulizumab (10 mg/mL).
Solution transparente à translucide, légèrement blanchâtre et d'un pH de 7,0.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Pour les infections méningococciques graves, veuillez consulter la **section 3, intitulée *Encadré Mises en garde et précautions importantes***.

Infections à méningocoques graves

Vu le mode d'action d'Ultomiris, son utilisation augmente la vulnérabilité du patient aux infections/septicémies méningococciques (*Neisseria meningitidis*). Une maladie méningococcique causée par l'un ou l'autre des sérogroupes pourrait survenir. Afin de réduire ce risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoques avant ou au moment d'instaurer un traitement par Ultomiris. Les patients recevant un traitement par Ultomiris moins de 2 semaines après avoir reçu un vaccin antiméningococcique doivent continuer à recevoir une antibiothérapie prophylactique appropriée jusqu'à 2 semaines suivant la vaccination. Il est recommandé de recevoir les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W135 et B, à titre de prévention contre les sérogroupes méningococciques pathogènes courants. Tous les patients doivent être vaccinés ou revaccinés conformément aux lignes directrices nationales actuelles relatives à l'utilisation des vaccins.

La vaccination peut ne pas être suffisante pour prévenir une infection à méningocoques.. Il y a lieu de prendre en considération les directives officielles sur l'administration judicieuse des agents antibactériens. Des cas d'infection/de septicémie à méningocoques graves ou mortels ont été signalés chez des patients traités par Ultomiris et d'autres inhibiteurs du complément terminal. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes avant-coureurs d'infection ou de septicémie à méningocoques, être évalués en cas de soupçon d'infection et traités par des antibiotiques appropriés, le cas échéant. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que des mesures à prendre pour obtenir immédiatement des soins médicaux. Il faut informer les patients en leur remettant le dépliant sur les renseignements et la fiche d'information sur la sécurité destinés aux patients.

Immunisation

La vaccination pourrait aussi activer davantage le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, peuvent présenter des signes et des symptômes accrus de leur maladie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN), des complications liées à une MAT (SHUa) ou une exacerbation de la myasthénie grave (gMG). Ainsi, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des symptômes de la maladie après avoir reçu une vaccination recommandée.

Généralités

Excipients

La dose maximale d'Ultomiris à 10 mg/mL administrée par voie i.v. sous forme de solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % contient 2,65 g de sodium par volume de 720 mL, quantité supérieure à la consommation quotidienne maximale de 2,3 g de sodium recommandée par Santé Canada. Cette quantité doit être prise en compte par les patients suivant un régime alimentaire faible en sodium.

La dose maximale d'Ultomiris à 100 mg/mL administrée par voie i.v. sous forme de solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % contient 0,18 g de sodium par volume de 72 mL, quantité inférieure à la consommation quotidienne maximale de 2,3 g de sodium recommandée par Santé Canada.

Réactions liées à la perfusion

L'administration d'Ultomiris peut entraîner des réactions liées à la perfusion ainsi que des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie).

Dans le cadre d'essais cliniques, les réactions liées à la perfusion étaient courantes (1 %). D'intensité légère à modérée, elles étaient passagères (p. ex. douleur lombaire, chute de la tension artérielle, élévation de la tension artérielle, gêne au niveau des membres, hypersensibilité au médicament [réaction allergique], dysgueusie [mauvais goût dans la bouche] et somnolence).

En cas de réaction, si des signes d'instabilité cardiovasculaire ou d'atteinte respiratoire apparaissent, l'administration d'Ultomiris doit être interrompue et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Autres infections systémiques

Le traitement par Ultomiris doit être administré avec prudence aux patients présentant des infections systémiques évolutives. Ultomiris bloque l'activation du complément terminal; par conséquent, les patients deviennent plus vulnérables aux infections, en particulier celles causées par l'espèce *Neisseria*. Des infections graves par des espèces de *Neisseria* (autres que *Neisseria meningitidis*), ont été rapportées chez des patients recevant Ultomiris, y compris des gonococcies disséminées et d'autres inhibiteurs du complément terminal.

Il faut fournir aux patients les renseignements contenus dans le dépliant rédigé à leur intention, afin de les sensibiliser aux signes et symptômes d'infections potentiellement graves. Les médecins doivent conseiller les patients à propos de la prévention de la gonorrhée. Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre *Hæmophilus influenzae* et les infections à pneumocoques, en plus de devoir se conformer strictement aux recommandations de vaccination du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour leur groupe d'âge.

Anémie aplasique

Dans le cadre de 3 études cliniques de phase III portant sur l'HPN, Ultomiris a été administré à 75 patients atteints d'anémie aplasique et d'HPN sur 222 (33,8 %), dont certains ont été traités par des médicaments concomitants contre l'anémie aplasique (y compris des traitements immunosuppresseurs). Rien n'indique que des précautions particulières doivent être prise pour traiter les patients présentant une anémie aplasique.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'insuffisance hépatique; cependant, les données pharmacocinétiques tendent à indiquer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. (voir **la section 10.2**, intitulée **Pharmacodynamie**)

Les études cliniques sur Ultomiris chez les patients atteints de SHUa ont inclus des patients atteints d'autres affections de la MAT médiée par le complément (patients atteints d'insuffisance rénale, dont certains étaient sous dialyse). Aucune modification de la posologie n'est nécessaire dans cette population. (voir **la section 10.3**, intitulée **Pharmacocinétique, Populations particulières**)

Interruption du traitement

HPN

L'HPN est une maladie chronique contre laquelle un traitement à vie par Ultomiris est recommandé.

Les patients atteints d'HPN qui doivent interrompre le traitement par Ultomiris doivent faire l'objet d'une étroite surveillance des signes et symptômes d'hémolyse, qu'on peut détecter par des taux élevés de LDH s'accompagnant d'une diminution soudaine de la taille des clones d'érythrocytes déficitaires en glycosylphosphatidylinositol (GPI) ou du taux d'hémoglobine, ou encore par la réapparition de symptômes tels que la fatigue, l'hémoglobinurie, la douleur abdominale, l'essoufflement (dyspnée), un événement vasculaire indésirable important (y compris une thrombose), la dysphagie ou la dysfonction érectile. Il faut surveiller les patients qui cessent de recevoir Ultomiris pendant au moins 16 semaines, afin de déceler une hémolyse grave ou d'autres réactions. Si des signes et symptômes d'hémolyse apparaissent après l'arrêt du traitement, y compris une élévation du taux de LDH, envisagez de réinstaurer

le traitement par Ultomiris.

SHUa

Le traitement par Ultomiris pour faire disparaître un SHUa doit durer au moins 6 mois, période au-delà de laquelle la durée doit être repensée en fonction de chaque patient.

Il n'existe aucune donnée spécifique sur l'interruption du traitement par Ultomiris.

Si les patients doivent interrompre leur traitement par Ultomiris, ceux-ci doivent être surveillés de près pour qu'on puisse détecter chez eux les signes et symptômes de la MAT pendant au moins 12 mois. Cependant, la surveillance peut être insuffisante pour prédire ou prévenir les complications graves de la MAT.

Les complications de la MAT survenant après l'arrêt du traitement peuvent être identifiées lorsque l'un ou l'autre des éléments suivants est observé :

(i) au moins deux des résultats d'analyse de laboratoire suivants apparaissent de manière concomitante : une baisse de la numération plaquettaire de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou à la numération plaquettaire maximale atteinte pendant le traitement par Ultomiris; une augmentation du taux sérique de créatinine de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou au nadir atteint pendant le traitement par Ultomiris; ou une augmentation d'au moins 25 % du taux sérique de LDH par rapport aux valeurs initiales ou au nadir atteint pendant le traitement par Soliris (les résultats doivent être confirmés par une deuxième mesure prise à 28 jours d'intervalle).

Ou

(ii) un des symptômes suivants de la MAT : altérations de l'état mental, crises d'épilepsie, angine, dyspnée, thrombose ou augmentation de la tension artérielle.

Si des complications de la MAT surviennent après l'arrêt d'Ultomiris, envisagez une reprise du traitement par Ultomiris en commençant par la dose d'attaque et la dose d'entretien décrites dans la **section 4.2, intitulée *Dose recommandée et modification posologique***.

gMG

Étant donné que la gMG est une maladie chronique, les patients qui doivent interrompre leur traitement par Ultomiris doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les symptômes de la maladie sous-jacente. Si les symptômes de la gMG réapparaissent après l'arrêt du traitement, envisagez de réinstaurer le traitement par Ultomiris.

Système immunitaire

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité avec Ultomiris. Les épreuves d'immunogénicité, qui sont généralement spécifiques d'un produit, dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve utilisée. La comparaison de la présence d'anticorps dirigés contre divers produits à l'aide de différentes épreuves peut être trompeuse.

Dans le cadre d'études portant sur l'HPN (N = 488), le SHUa (N = 89) et la gMG (n = 86), des anticorps anti-médicament apparus pendant le traitement ont été signalés chez 2 patients adultes (0,30 %) (un était atteint d'HPN et l'autre, de SHUa). La présence de ces anticorps anti-médicament s'est révélée passagère, le titre de ceux-ci était faible et ils n'ont été corrélés ni avec une réponse clinique ni avec aucun effet indésirables.

Santé sexuelle

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et durant une période pouvant aller jusqu'à 8 mois après le traitement.

Fertilité

Aucune étude non clinique spécifique sur la fertilité n'a été menée sur le ravulizumab administré à des animaux (voir la **section 16**, intitulée ***Toxicologie non clinique, Effets toxiques liés à la reproduction et au développement***).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune donnée clinique provenant de femmes enceintes exposées au médicament n'est disponible.

Aucune étude non clinique portant sur les effets toxiques du ravulizumab liés à la reproduction et au développement n'a été réalisée chez des animaux en raison d'un manque d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines (voir la **section 16**, intitulée ***Toxicologie non clinique, Effets toxiques liés à la reproduction et au développement***).

On ignore si Ultomiris peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Puisque c'est un fait connu que les IgG humaines traversent la barrière placentaire humaine, le ravulizumab pourrait donc causer l'inhibition du complément terminal dans la circulation fœtale.

Ultomiris ne doit pas être administré pendant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels justifient le risque pour la mère et le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Ultomiris est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux produits médicinaux et d'immunoglobulines sont sécrétés dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves chez des nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et sur une période pouvant aller jusqu'à 8 mois après le traitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans) : L'administration d'Ultomiris à des enfants à titre de traitement de l'HPN est soutenue par des données provenant d'une étude clinique menée auprès d'enfants (12 patients âgés de 9 à 17 ans). L'innocuité d'Ultomiris dans le traitement de l'HPN semble comparable chez les enfants et les adultes.

Ultomiris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN âgés de moins de 9 ans. La posologie à utiliser chez les enfants atteints d'HPN est identique aux recommandations posologiques établies en fonction du poids pour les enfants atteints de SHUa. Selon les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles au sujet de patients atteints de SHUa et d'HPN traités par Ultomiris, ce schéma posologique devrait permettre d'obtenir un profil d'efficacité et d'innocuité comparable à celui des adultes, et ce, pour tous les enfants pesant au moins 5 kg.

L'utilisation d'Ultomiris chez les enfants atteints de SHUa est soutenue par des données provenant d'une étude clinique menée auprès d'enfants (18 patients âgés de 10 mois

à 17 ans). L'innocuité d'Ultomiris dans le traitement du SHUa semble être comparable chez les enfants et les adultes.

L'innocuité et l'efficacité d'Ultomiris dans le traitement de l'HPN ou de la gMG chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Ultomiris peut être administré à des patients atteints d'HPN, de SHUa ou de gMG, qui ont 65 ans ou plus. Rien n'indique que des précautions particulières doivent être prises pour traiter une population de personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La diarrhée, les nausées, les vomissements, la rhinopharyngite et les maux de tête étaient les effets indésirables du médicament les plus couramment signalés. Les effets indésirables cliniquement significatifs signalés chez les patients participant à des essais cliniques comprenaient l'infection et la septicémie à méningocoques.

Des infections à méningocoques ont été signalées dans le cadre du programme de développement clinique sur le ravulizumab. Les patients infectés ont été traités avec des antibiotiques, se sont bien rétablis et ont poursuivi leur traitement par le ravulizumab sans interruption.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la septicémie à méningocoques et ils doivent consulter un médecin immédiatement si de tels signes et symptômes apparaissent.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ceux-ci peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en établir approximativement les taux.

HPN

Adultes atteints d'HPN

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition de 441 adultes atteints d'HPN ayant participé à des études de phase III et reçu Ultomiris (n = 222) ou l'éculizumab (n = 219) selon les schémas posologiques recommandés pendant une durée médiane de 6 mois pour Ultomiris et de 6 mois pour l'éculizumab. Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) liés à Ultomiris étaient l'infection des voies respiratoires supérieures et les maux de tête. Le tableau 10 décrit les effets indésirables survenant à un taux de 5 % ou plus chez les patients traités par Ultomiris.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 15 (6,8 %) patients recevant Ultomiris. Les effets indésirables graves survenant chez les patients traités par Ultomiris comprennent

l'hyperthermie et la fièvre. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez plus de 1 patient traité par Ultomiris.

Tableau 10 : Effets indésirables survenant en cours de traitement signalés par $\geq 5\%$ des patients en fonction d'ensembles de groupes de traitement (population adulte atteinte d'HPN ayant participé à des études de phase III)

Classe de systèmes-organes, terme privilégié	Tous les patients recevant le ravulizum		Tous les patients recevant l'éculizumab (N = 219)	
	n (%)	E	n (%)	E
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	19 (8,6)	22	12 (5,5)	14
Nausées	19 (8,6)	23	19 (8,7)	23
Douleur abdominale	13 (5,9)	16	16 (7,3)	16
Troubles généraux et affections au point				
Pyrexie	15 (6,8)	18	18 (8,2)	23
Douleur à la poitrine	5 (2,3)	9	14 (6,4)	19
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	32 (14,4)	40	38 (17,4)	41
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (14,0)	37	17 (7,8)	20
Troubles musculosquelettiques et des				
Douleur au niveau d'un membre	14 (6,3)	15	11 (5,0)	14
Arthralgie	11 (5,0)	15	12 (5,5)	13
Myalgie	9 (4,1)	10	13 (5,9)	16
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	71 (32,0)	10	57 (26,0)	98
Étourdissements	12 (5,4)	12	14 (6,4)	18
Troubles respiratoires, thoraciques et				
Douleur oropharyngée	12 (5,4)	14	15 (6,8)	15
Toux	9 (4,1)	9	18 (8,2)	22

Remarques : Population atteinte d'HPN ayant participé aux études de phase III suivantes = ALXN1210-PNH-301 et ALXN1210-PNH-302.

Les dates limites pour la collecte des données correspondaient à la fin de la période de traitement à répartition aléatoire des études ALXN1210-PNH-301 et ALXN1210-PNH-302.

Les EI sont codés à l'aide de la version 20.1 de MedDRA.

Abréviations : EI = effet indésirable; E = nombre d'effets; CSO = Classe de systèmes-organes; EIT = effet indésirable survenant en cours de traitement

Enfants atteints d'HPN

Chez les enfants atteints d'HPN (âgés de 9 à 17 ans) inclus dans l'étude de phase III portant sur l'HPN et menée auprès d'enfants, le profil d'innocuité est apparu semblable à celui observé chez les adultes atteints d'HPN, ainsi que chez les enfants et les adultes atteints de SHUa. Les effets indésirables les plus courants ($> 10\%$) étaient la douleur abdominale et la rhinopharyngite.

SHUa

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition de 58 adultes et de 31 enfants atteints de SHUa ayant participé à des études menées auprès d'un seul groupe de patients ayant reçu Ultomiris, conformément à la dose et au calendrier d'administration recommandés. Les tableaux 11, 12 et 13 décrivent les effets indésirables survenant à une fréquence d'au moins 10 % chez les patients traités par Ultomiris dans le cadre d'études portant sur le SHUa. Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées chez ≥ 20 % des adultes et des enfants atteints du SHUa traités par Ultomiris étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée, nausées, vomissements, maux de tête, hypertension et pyrexie.

Adultes atteints du SHUa

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 48 (54 %) patients atteints de SHUa qui ont reçu Ultomiris. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés chez plus de 2 patients (2,2 %) traités par Ultomiris étaient l'hypertension, la pneumonie et la douleur abdominale. Quatre patients sont décédés au cours de l'étude ALXN1210-aHUS-311. La cause du décès de 2 patients a été une septicémie et de 1 patient, une hémorragie intracrânienne. Le quatrième patient, qui a été exclu de l'étude après un diagnostic de SHU-STEAC, est décédé par suite d'une thrombose artérielle cérébrale survenue avant le traitement.

Tableau 11 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des adultes atteints de SHUa traités par Ultomiris dans le cadre de l'étude ALXN1210-aHUS-311

N = 58		
Classe de systèmes-organes Terme privilégié	Tous les grades*** (n = 53) n (%)	Grade ≥ 3 (n = 14) n (%)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	8 (14)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	19 (33)	2 (3)
Vomissements	18 (31)	2 (3)
Nausées	15 (26)	1 (2)
Constipation	9 (16)	1 (2)
Douleur abdominale	8 (14)	1 (2)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Pyrexie	12 (21)	1 (2)
Œdème périphérique	10 (17)	0 (0)
Fatigue	9 (16)	0 (0)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures*	16 (28)	0 (0)
Infection des voies urinaires	11 (19)	5 (9)
Infection gastro-intestinale**	8 (14)	2 (3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	6 (10)	1 (2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	15 (26)	0 (0)
Dorsalgie	7 (12)	1 (2)

Spasmes musculaires	6 (10)	0 (0)
Douleur aux extrémités	6 (10)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	22 (38)	1 (2)
Étourdissements	6 (10)	0 (0)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	8 (14)	1 (2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	10 (17)	0 (0)
Dyspnée	11 (19)	1 (2)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	6 (10)	0 (0)
Peau sèche	6 (10)	0 (0)
Troubles vasculaires		
Hypertension	14 (24)	7 (12)

* Terme regroupé comprenant : rhinopharyngite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection à rhinovirus, pharyngite virale, rhinorrhée et douleur oropharyngée.

** Terme groupé comprenant : gastro-entérite, infection gastro-intestinale, entérocolite infectieuse, colite infectieuse et entérocolite.

*** Classement selon la version 5.0 des critères NCI-CTCAE

L'amygdalite, un effet indésirable pertinent sur le plan clinique, est survenue chez < 10 % des patients.

Enfants atteints du SHUa

Tableau 12 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des enfants atteints de SHUa traités par Ultomiris dans le cadre de l'étude ALXN1210-aHUS-312

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	N = 31	
	Tous les grades** (n = 28) n (%)	Grade ≥ 3 (n = 6) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	8 (26)	1 (3)
Diarrhée	8 (26)	0 (0)
Douleur abdominale	7 (23)	0 (0)
Constipation	4 (13)	0 (0)
Nausées	4 (13)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Pyrexie	10 (32)	0 (0)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures*	17 (55)	2 (6)
Pneumonie	4 (13)	2 (6)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	4 (13)	0 (0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		

Myalgie	4 (13)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	8 (26)	1 (3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	6 (19)	0 (0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	4 (13)	0 (0)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (23)	2 (6)

* Terme regroupé comprenant : rhinopharyngite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection à rhinovirus, pharyngite virale, rhinorrhée et douleur oropharyngée.

** Classement selon la version 5.0 des critères NCI-CTCAE.

L'infection virale, un effet indésirable pertinent sur le plan clinique, est survenue chez < 10 % des patients.

Tableau 13 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients atteints de SHUa âgés de 16 ans ou moins traités par Ultomiris dans le cadre de l'étude ALXN1210-aHUS-312 par groupe d'âge au début de l'étude

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	Âge de 0 à < 2 ans (N = 4)	Âge de 2 à < 12 ans (N = 17)	Âge de 12 à < 16 ans (N = 9)	Total (n = 30)
	n = 4 n (%)	n = 17 n (%)	n = 8 n (%)	n = 29 n (%)
Troubles sanguins et lymphatiques				
Lymphadénopathie	0 (0)	2 (12)	1 (11)	3 (10)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	1 (25)	4 (24)	2 (22)	7 (23)
Constipation	0 (0)	4 (24)	0 (0)	4 (13)
Vomissements	1 (25)	6 (35)	0 (0)	7 (23)
Douleur abdominale	0 (0)	5 (29)	1 (11)	6 (20)
Nausées	0 (0)	3 (18)	0 (0)	3 (10)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Pyrexie	1 (25)	7 (41)	1 (11)	9 (30)
Fatigue	1 (25)	1 (6)	1 (11)	3 (10)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures*	2 (50)	11 (65)	4 (44)	17 (57)
Otite moyenne	1 (25)	2 (12)	0 (0)	3 (10)
Pneumonie	1 (25)	2 (12)	0 (0)	3 (10)
Gastro-entérite virale	0 (0)	2 (12)	0 (0)	2 (7)
Amygdalite	1 (25)	2 (12)	0 (0)	3 (10)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention				
Contusion	0 (0)	3 (18)	0 (0)	3 (10)

Examens exploratoires				
Diminution du taux de vitamine D	0 (0)	2 (12)	1 (11)	3 (10)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Carence en fer	0 (0)	3 (18)	0 (0)	3 (10)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	0 (0)	2 (12)	1 (11)	3 (10)
Myalgie	1 (25)	2 (12)	0 (0)	3 (10)
Douleur aux extrémités	0 (0)	2 (12)	1 (11)	3 (10)
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	0 (0)	5 (29)	2 (22)	7 (23)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	0 (0)	5 (29)	1 (11)	6 (20)
Congestion nasale	1 (25)	2 (12)	0 (0)	3 (10)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruptions cutanées	1 (25)	3 (18)	0 (0)	4 (13)
Troubles vasculaires				
Hypertension	2 (50)	3 (18)	2 (22)	7 (23)

* Termes groupés comprenant : rhinopharyngite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection à rhinovirus, pharyngite virale, rhinorrhée et douleur oropharyngée

L'infection virale, un effet indésirable pertinent sur le plan clinique, est survenue chez < 10 % des patients.

gMG

Adultes atteints de gMG

Les données décrites ci-dessous correspondent à l'exposition de 175 adultes atteints de gMG qui ont reçu Ultomiris (n = 86) ou un placebo (n = 89) pendant la période contrôlée et à répartition aléatoire de 26 semaines dans le cadre de l'étude ALXN1210-MG-306. Les effets indésirables les plus couramment associés à Ultomiris étaient la diarrhée (15 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (12 %). Le tableau 14 décrit les effets indésirables survenus à un taux de 5 % et à une fréquence plus élevée avec Ultomiris qu'avec un placebo chez des adultes atteints d'une gMG traités par ce médicament. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 20 (23,3 %) patients atteints de gMG qui ont reçu Ultomiris. L'effet indésirable grave le plus fréquemment signalé chez au moins 2 (2,3 %) patients traités par Ultomiris était l'accident ischémique transitoire.

Tableau 14 : Effets indésirables signalés chez \geq 5 % et à une fréquence supérieure à celle observée avec un placebo chez des adultes atteints d'une gMG traités par Ultomiris dans le cadre de l'étude ALXN1210-MG-306

Système du corps Effet indésirable	Nombre de patients	
	Placebo (N = 89) n (%)	ULTOMIRIS (N = 86) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	11 (12)	13 (15)
Douleur abdominale	0	5 (6)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures*	7 (8)	10 (12)
Infection des voies urinaires	4 (4)	5 (6)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Maux de dos	5 (6)	7 (8)
Affections du système nerveux		
Étourdissements	3 (3)	8 (9)

* Le terme groupé comprend la rhinopharyngite, la douleur oropharyngée, la pharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Réactions liées à la perfusion

L'administration d'Ultomiris peut entraîner des réactions liées à la perfusion qui provoquent des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie). En cas de réaction liée à la perfusion d'Ultomiris, il faut interrompre le traitement et instaurer des mesures de soutien appropriées lorsque des signes d'instabilité cardiovasculaire ou de troubles respiratoires apparaissent.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicaments-comportements

Aucune interaction médicaments-comportements n'est encore connue.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Voir la **section 4.2** pour obtenir des directives en cas de traitement concomitant par un EP, une PP ou une IgIV.

Ultomiris a été administré à 75 patients sur 222 (33,8 %) ayant des antécédents d'anémie aplasique et d'HPN, dont certains ont été traités par des médicaments concomitants contre l'anémie aplasique, y compris des traitements immunosuppresseurs. Aucun signe d'interaction médicamenteuse n'a été observé chez ces patients.

9.5 Interactions médicaments-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicaments-plantes médicinales

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicaments-analyses de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ravulizumab est un inhibiteur du complément terminal qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément pour laquelle il a une forte affinité, inhibant ainsi le clivage de celle-ci en C5a (anaphylatoxine pro-inflammatoire) et en C5b (première sous-unité du complexe d'attaque membranaire [CAM ou C5b-9]) et prévenant ainsi la production du CAM.

Chez les patients atteints d'HPN, le traitement par le ravulizumab bloque l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément. Le ravulizumab traite la MAT médiée par le complément chez les patients atteints du SHUa.

Le mode d'action exact par lequel le ravulizumab exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints de gMG est inconnu, mais on suppose qu'il réduit le dépôt du complexe de complément terminal C5b-9 à la jonction neuromusculaire.

10.2 Pharmacodynamie

À la suite du traitement par le ravulizumab tant chez les patients adultes et enfants atteints d'HPN qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur du complément que chez ceux qui ont déjà reçu l'éculizumab, une inhibition complète de C5 libre dans le sérum (concentration < 0,5 µg/mL), a été observée avant la fin de la première perfusion, et s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 26 semaines.

L'inhibition complète de C5 libre dans le sérum a également été observée chez pratiquement tous les adultes (95 %) et les enfants (100 %) atteints de SHUa à la fin de la première perfusion, réponse qui s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 26 semaines. L'inhibition complète de C5 libre dans le sérum a également été observée chez les adultes atteints d'une gMG à la fin de la première perfusion et tout au long de la période de traitement de 26 semaines.

L'ampleur et la durée de la réponse pharmacodynamique chez les patients atteints d'HPN ou de SHUa étaient fonction de l'exposition au ravulizumab. Les taux de C5 libre < 0,5 µg/mL étaient corrélés à la maîtrise maximale de l'hémolyse intravasculaire et à l'inhibition complète du complément terminal chez les patients atteints d'HPN. Cette inhibition complète du complément terminal à la suite du traitement par le ravulizumab a permis de normaliser (ou de presque normaliser) le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) chez les patients adultes atteints d'HPN n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément et de maintenir la normalisation du taux de LDH chez les patients adultes atteints d'HPN ayant déjà reçu un traitement par l'éculizumab.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition à la suite de l'administration intraveineuse (i.v.) de 200 à 5 400 mg de ravulizumab augmente proportionnellement les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Les tableaux 15 et 16 présentent la concentration sérique maximale (C_{max}) de ravulizumab et la concentration à la fin de l'intervalle posologique (C_{min}) observées chez des patients atteints d'HPN et de SHUa, respectivement.

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques du ravulizumab observés après la dose d'attaque et la dernière dose d'entretien administrées à des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément et à des patients atteints d'HPN ayant reçu un traitement antérieur par l'éculizumab

		Enfants				Adultes			
		ALXN1210-PNH-304		ALXN1210-PNH-301		ALXN1210-PNH-302			
Paramètre pharmacocinétique	Période d'administration du traitement	Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément		Patients ayant reçu un traitement antérieur par l'éculizumab		Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément		Patients ayant reçu un traitement antérieur par l'éculizumab	
		n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])
C_{max} (µg/mL)	DA	4	733 ± 106,3 (14,5)	8	885 ± 170,8 (19,3)	125	771,4 ± 165,9 (21,5)	95	842,9 ± 203,5 (24,1)
	Dernière DE	4	1 490 ± 397,8 (26,7)	8	1 705 ± 165,4 (9,7)	124	1 378,5 ± 275,9 (20,0)	95	1 386,3 ± 268,4 (19,4)
C_{min} (µg/mL)	DA	4	368 ± 54,1 (14,7)	8	452 ± 68,3 (15,1)	125	391,2 ± 136,8 (35,0)	96	405,4 ± 121,2 (29,9)
	Dernière DE	4	495 ± 105,4 (21,3)	8	566 ± 69,1 (12,2)	124	472,7 ± 157,9 (33,4)	95	500,8 ± 143,2 (28,6)

DA = dose d'attaque; DE = dose d'entretien

Tableau 16 : Paramètres pharmacocinétiques du ravulizumab observés après la dose d'attaque et la dernière dose d'entretien chez les patients atteints de SHUa

		Enfants (ALXN1210-aHUS-312)				Adultes (ALXN1210-aHUS-311)	
		< 20 kg DE toutes les 4 sem.		> 20 à < 40 kg DE toutes les 8 sem.		> 40 kg DE toutes les 8 sem.	
		n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])
C_{max} (µg/mL)	DA	8	656 ± 249,9 (38,1)	4	600 ± 103,8 (17,3)	52	754,3 ± 265,3 (35,2)
	DE	7	1 467 ± 554,5 (37,8)	6	1 863 ± 285,0 (15,3)	46	1 458,4 ± 256,2 (17,6)
C_{min} (µg/mL)	DA	9	241 ± 125,6 (52,1)	5	186 ± 30,7 (16,5)	55	313,2 ± 106,2 (33,9)
	DE	7	683 ± 314,9 (46,1)	6	549 ± 187,2 (34,1)	46	506,9 ± 215,5 (42,5)

DA = dose d'attaque; DE = dose d'entretien

Le tableau 17 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens d'ULTOMIRIS chez les adultes atteints d'une gMG.

Tableau 17 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) du ravulizumab chez les adultes atteints d'une gMG

		N	Adultes (ALXN1210-MG-306)
C _{max} (µg/mL)	DA	86	874 (184,2)
	DE	76	1 548 (359,4)
C _{min} (µg/mL)	DA	85	418 (115,5)
	DE	70	587 (173,9)

DA = dose d'attaque; DE = dose d'entretien

D'après la modélisation pharmacocinétique de population, l'ASC moyenne (CV [%]) à l'état d'équilibre (ASC_é) pendant la posologie d'entretien était de 1 010 000 (27,2 %) µg*h/mL et de 1 040 000 (24,7 %) µg*h/mL chez les patients pédiatriques et adultes atteints d'HPN, respectivement. L'ASC_é moyenne (CV [%]) pendant la posologie d'entretien était de 617 000 (47,4 %) µg*h/mL chez les patients pédiatriques atteints de SHUa qui pesaient moins de 20 kg et recevaient leur traitement toutes les 4 semaines, de 1 260 000 (26,8 %) µg*h/mL chez les patients pédiatriques atteints de SHUa qui pesaient au moins 20 kg mais pas plus de 40 kg et recevaient leur traitement toutes les 8 semaines et de 995 000 (31,7 %) µg*h/mL chez les patients adultes atteints de SHUa, d'après la modélisation pharmacocinétique de population. L'ASC_é moyenne (CV [%]) pendant la posologie d'entretien était de 1 180 000 (28,5 %) µg*h/mL chez les patients adultes atteints de gMG.

Distribution : Le tableau 18 montre le volume de distribution moyen (± écart-type [É.-T.]) à l'état d'équilibre était de chez les patients atteints d'HPN, de SHUa et de gMG, respectivement.

Métabolisme : En tant qu'anticorps monoclonal de type immunoglobuline gamma (IgG), on s'attend à ce que le ravulizumab soit métabolisé de la même manière que toute IgG endogène (c'est-à-dire décomposée en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques) et que son élimination soit comparable. Le ravulizumab, qui ne contient que des acides aminés d'origine naturelle, n'a aucun métabolite actif connu.

Élimination : Le tableau 18 montre la demi-vie d'élimination terminale moyenne (± écart-type [É.-T.]) et la clairance moyenne (± écart-type [É.-T.]) du ravulizumab.

Tableau 18 : Paramètres de distribution, de biotransformation et d'élimination après un traitement intraveineux par le ravulizumab, d'après une modélisation de la pharmacocinétique de population

	Adultes et enfants atteints d'HPN	Adultes et enfants atteints de SHUa	Adultes atteints de gMG
Distribution			

Volume de distribution à l'état d'équilibre (litres) Moyenne (É.-T.)	5,30 (0,95)	5,22 (1,85)	5,74 (1,2)
Biotransformation et élimination			
Demi-vie d'élimination terminale (jours) Moyenne (É.-T.)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,4)
Clairance (litres/jour) Moyenne (É.-T.)	0,08 (0,02)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)

Populations et affections particulières

Aucune étude clinique officielle portant sur l'effet du sexe, de la race, de l'âge (personnes âgées), de l'insuffisance hépatique ou rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du ravulizumab n'a été menée. Selon l'évaluation pharmacocinétique populationnelle, il a été déterminé que le poids corporel représentait une covariable ayant un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du ravulizumab. Aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du ravulizumab n'a été observée sur le plan clinique chez les patients atteints d'HPN, de SHUa ou de gMG en fonction du sexe, de l'âge (de 10 mois à 83 ans), de la race, d'une insuffisance rénale légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique, y compris les patients atteints de SHUa présentant une protéinurie ou recevant une dialyse.

Aucun patient présentant une insuffisance rénale grave n'a été inscrit aux études portant sur le traitement de l'HPN, du SHUA ou de gMG par le ravulizumab.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les flacons d'Ultomiris doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Conservez le flacon dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il ne faut pas congeler ni agiter les flacons.

Ultomiris à 100 mg/mL

Le médicament doit être utilisé immédiatement après la dilution. Toutefois, il a été démontré que la stabilité chimique et physique du produit dilué se maintient pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures entre 2 et 8 °C et jusqu'à 4 heures à la température ambiante.

Ultomiris à 10 mg/mL

Le médicament doit être utilisé immédiatement après la dilution. Toutefois, il a été démontré que la stabilité chimique et physique du produit dilué se maintient pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures entre 2 et 8 °C et jusqu'à 6 heures à la température ambiante.

Consultez **la section 4.3, intitulée Reconstitution** pour obtenir des renseignements sur la stabilité et l'entreposage des solutions diluées d'Ultomiris.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

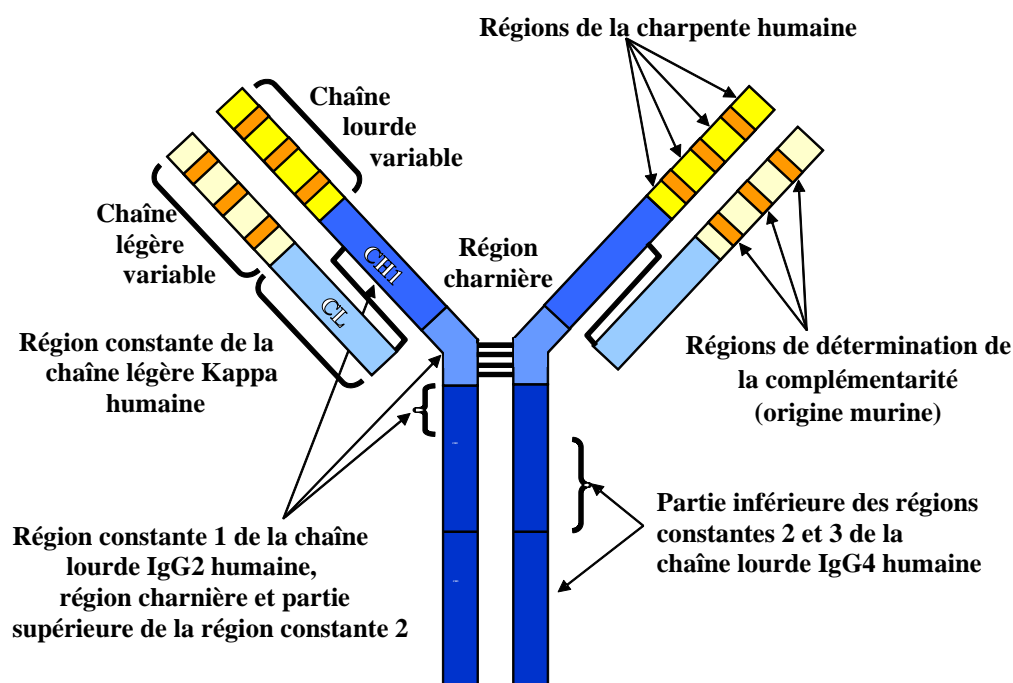
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : ravulizumab

Nom chimique : Immunoglobuline G2/G4 anti-(complément humain C5) (chaîne lourde humaine-Mus musculus ALXN1210), disulfure avec chaîne kappa humaine-Mus musculus ALXN1210, dimère

Formule moléculaire : $C_{6542}H_{10072}N_{1704}O_{2106}S_{48}$

Formule moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

La substance médicamenteuse appelée ravulizumab est un anticorps IgG2/4 kappa humanisé. Le tableau 19 énumère les propriétés physicochimiques générales de la substance médicamenteuse appelée ravulizumab.

Tableau 19 : Propriétés physicochimiques du ravulizumab

Propriété	Résultat
Nombre d'acides aminés de la chaîne lourde ^a	448
Nombre d'acides aminés de la chaîne légère ^a	226
Poids moléculaire théorique ^b	147 827,62 Da
Gamme isoélectrique (pi)	Bandes multiples de valeurs de pi entre 5,5 et 6,8
Coefficient d'extinction à 290 nm ^c	1,479 UA (mg/mL) ⁻¹ (cm) ⁻¹

^a L'anticorps est composé de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques.

^b Cela suppose que l'anticorps comporte dix-huit ponts disulfures, la formation d'un pyroglutamate N-terminal sur chacune des chaînes lourdes, la troncation d'une lysine C-terminale sur chacune des chaînes lourdes et l'ajout de deux résidus glycanes G0F.

^c Le coefficient d'extinction a été établi de manière théorique et confirmé de manière expérimentale.

Caractéristiques du produit :

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal humanisé composé de deux chaînes lourdes identiques de 448 acides aminés et de deux chaînes légères identiques de 214 acides aminés. Son poids moléculaire est d'environ 148 kDa. Les régions constantes du ravulizumab comprennent la région constante de la chaîne légère kappa humaine et la région constante protéinique de la chaîne lourde « IgG2/4 », issue du génie génétique.

Le domaine CH1 de la chaîne lourde, la région charnière et les 5 premiers acides aminés du domaine CH2 correspondent à la séquence d'acides aminés de l'IgG2 humaine, les résidus 6 à 36 de la région CH2 sont communs aux séquences d'acides aminés tant de l'IgG2 que de l'IgG4 humaines, tandis que le reste des domaines CH2 et CH3 correspond à la séquence d'acides aminés de l'IgG4 humaine. Les régions variables des chaînes lourdes et légères qui forment le site de liaison à la protéine C5 humaine sont composées des régions charpentes humaines greffées à des régions de détermination de la complémentarité murines.

Description :

Ultomiris est une préparation de ravulizumab, un anticorps monoclonal humanisé à longue durée d'action de type IgG2/4K produit dans une culture de cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

14 ESSAIS CLINIQUES

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité d'Ultomiris chez des patients atteints d'HPN ont été évaluées dans le cadre de deux études ouvertes de non-infériorité et de phase III, menées à répartition aléatoire et contrôlées par médicament actif : l'étude ALXN1210-PNH-301 et l'étude ALXN1210-PNH-302. L'étude ALXN1210-PNH-301 a été menée auprès de patients atteints d'HPN atteints d'une hémolyse évolutive, qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément. L'étude PNH-302 a été menée auprès de patients atteints d'HPN dont l'état était stable après un traitement par l'éculizumab, et ce, depuis au moins les 6 derniers mois.

Ultomiris a été administré selon la posologie recommandée (*voir la description à la section 4.2, intitulée Dose recommandée et modification posologique* : 4 perfusions d'Ultomiris sur 26 semaines), alors que Soliris a été administré selon le schéma posologique approuvé (15 perfusions sur 26 semaines), ce qui correspondait au traitement de référence contre l'HPN au moment de mener les études.

Afin de réduire le risque d'infection à méningocoques (*Neisseria meningitidis*), tous les patients devaient avoir été vaccinés contre les infections à méningocoques dans les 3 ans précédant l'instauration du médicament à l'étude ou au moment de celle-ci. Les patients recevant un traitement par le médicament à l'étude moins de 2 semaines après avoir reçu un vaccin

antiméningococcique devaient recevoir une antibiothérapie prophylactique appropriée pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 semaines suivant la vaccination.

Le tableau 20 ci-dessous présente un résumé des principales caractéristiques méthodologiques des études et des données démographiques des patients de chaque étude :

Tableau 20 : Résumé des données démographiques des adultes et des enfants atteints d'HPN ayant participé aux essais cliniques

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ^b (intervalle)	Sexe n (%)
ALXN1210 -PNH-301	Étude ouverte et multicentrique de phase III, menée à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif auprès de patients n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément	<u>Ultomiris</u> En fonction du poids ^a ; Dose d'attaque au jour 1, suivie d'une dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines par la suite;	<u>Ultomiris</u> n = 125	<u>Ultomiris</u> 44,8 (18–83)	<u>Ultomiris</u> Hommes 65 (52) Femmes 60 (48)
		<u>Soliris</u> Dose d'induction de 600 mg aux jours 1, 8, 15 et 22, suivie d'une dose d'entretien de 900 mg au jour 29, puis toutes les 2 semaines par la suite;	<u>Soliris</u> n = 121	<u>Soliris</u> 45 (18-86)	<u>Soliris</u> Hommes 69 (57) Femmes 52 (43)
		Perfusion intraveineuse; 26 semaines	Total n = 246		

ALXN1210 -PNH-302	Étude ouverte et multicentrique de phase III, menée à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif auprès de patients dont l'état clinique était stable après un traitement d'au moins 6 mois par Soliris	<u>Ultomiris</u> En fonction du poids ^a ; Dose d'attaque au jour 1, suivie d'une dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines par la suite;	<u>Ultomiris</u> n = 97	<u>Ultomiris</u> Moyen : 46,6 ans (18-79)	<u>Ultomiris</u> Hommes 50 (51,5) Femmes 47 (48,5)
		<u>Soliris</u> 900 mg toutes les 2 semaines Perfusion intraveineuse; Durée : 26 semaines suivies d'une période de prolongation dans le cadre de laquelle tous les patients recevaient une dose d'entretien d'Ultomiris toutes les 8 semaines (les patients passant de l'éculizumab ont reçu une dose d'attaque établie en fonction du poids corporel, suivie 2 semaines plus tard d'une dose d'entretien établie en fonction du poids corporel administrée toutes les 8 semaines)	<u>Soliris</u> n = 98	<u>Soliris</u> Moyen : 48,8 ans (23-77)	<u>Soliris</u> Hommes 48 (49) Femmes 50 (51)
			Total n = 195		

ALXN1210 -PNH-304	Étude multicentrique et ouverte de phase III, non contrôlée et menée auprès d'un seul groupe d'enfants atteints d'HPN n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément ou ayant déjà reçu l'éculizumab	<u>Ultomiris</u> <u>Perfusion i.v.</u> Dose d'attaque établie en fonction du poids au jour 1 et dose d'entretien ^a au jour 15 et toutes les 8 semaines (toutes les 4 semaines pour les patients pesant < 20 kg) <u>Durée</u> Période d'évaluation principale de 26 semaines Période de prolongation pouvant aller jusqu'à 4 ans	n = 13 <u>Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément</u> n = 4 <u>Patient ayant déjà reçu Soliris (éculizumab)</u> n = 8	14,4 (9-17)	<u>Sexe masculin</u> 4 (33,3) <u>Sexe féminin</u> 8 (66,7)
----------------------	---	---	---	----------------	---

^a Voir la **section 4.2**, intitulée **Dose recommandée et modification posologique**.

^b Âge (ans) au moment de la première perfusion reçue dans le cadre de l'étude

Étude ALXN1210-PNH-301 menée auprès de patients atteints d'HPN n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément

ALXN1210-PNH-301 était une étude ouverte et multicentrique, de non-infériorité et de phase III, menée durant 26 semaines à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif auprès de 246 patients n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément avant leur inscription à l'étude. Les patients admissibles pour participer à cet essai devaient avoir reçu un diagnostic confirmé d'HPN, dont la taille du clone de granulocytes ou de monocytes était $\geq 5\%$. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients avaient reçu un diagnostic confirmé d'affection associée à l'HPN avant leur inscription à l'essai : anémie (85 %), hémoglobinurie (63 %), antécédents d'anémie aplasique (32 %), d'insuffisance rénale (12 %), syndrome myélodysplasique (5 %), complication liée à la grossesse (3 %) et autres (16 %).

De plus, les patients admissibles pour participer à cet essai devaient présenter une activité élevée de la maladie, qui correspondait à un taux de LDH $\geq 1,5 \times$ LSN lors de la sélection, ainsi qu'à la présence d'un ou de plusieurs des signes ou symptômes suivants de l'HPN au cours des trois mois précédant la sélection : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, essoufflement (dyspnée), anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dL), antécédents d'événement vasculaire indésirable majeur (y compris thrombose), dysphagie, dysfonction érectile ou antécédents de transfusion de concentrés globulaires en raison de l'HPN.

Les patients ont été stratifiés en 6 groupes en fonction de leurs antécédents de transfusion dans l'année précédant la première dose du médicament à l'étude et de leurs taux de LDH. Les patients de chacun des 6 groupes ont ensuite été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit Ultomiris, soit Soliris. La proportion maximale de patients sans antécédents de transfusion au cours de la dernière année a été fixée à 20 %.

Le tableau 21 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN de l'étude qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément.

Tableau 21 : Caractéristiques initiales de l'étude menée auprès de patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément

Paramètre	Statistiques	Ultomiris (N = 125)	Soliris (N = 121)
Race	n (%)		
Asiatique		72 (57,6)	57 (47,1)
Blanc		43 (34,4)	51 (42,1)
Noir ou afro-américain		2 (1,6)	4 (3,3)
Amérindien ou autochtone de l'Alaska		1 (0,8)	1 (0,8)
Autre		4 (3,2)	4 (3,3)
Non déclarée		3 (2,4)	4 (3,3)
Taux de LDH avant le traitement (U/L)	Médian Min., max.	1 513,5 (378,0, 3 759,5)	1 445,0 (423,5, 3 139,5)
Nombre d'unités de concentrés globulaires/sang entier transfusées dans les 12 mois précédant la première dose	Médian Min., max.	6,0 (1, 44)	6,0 (1, 32)
Agents antithrombotiques utilisés dans les 28 jours précédant la première dose	n (%)	22 (17,6)	22 (18,2)
Patients ayant des antécédents d'EVIM ^b	n (%)	17 (13,6)	25 (20,7)
Patients ayant des antécédents de thrombose	n (%)	17 (13,6)	20 (16,5)
Patients recevant un traitement anticoagulant concomitant	n (%)	23 (18,4)	28 (23,1)

^a La catégorie « Autre » indiquée dans le cahier d'observation comprenait des cas de thrombocytopénie, de maladie rénale chronique et de pancytopénie, ainsi qu'un certain nombre d'autres affections.

^b EVIM = événement vasculaire indésirable majeur

Étude ALXN1210-PNH-302 menée auprès de patients ayant déjà été traités par Soliris

PNH-302 était une étude ouverte et multicentrique, de non-infériorité et de phase III, menée durant 26 semaines à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif auprès de 195 patients atteints d'HPN dont l'état clinique était stable après un traitement par Soliris administré depuis au moins les 6 derniers mois.

Les patients atteints d'HPN dont l'état clinique était stable (taux de LDH $\leq 1,5 \times$ LSN au moment de la sélection) après avoir reçu un traitement par Soliris pendant au moins 6 mois étaient admissibles pour participer à l'étude. Quarante-vingt-quinze pour cent des patients avaient reçu un diagnostic confirmé d'affection associée à l'HPN avant leur inscription à l'étude : anémie (67 %), hématurie ou hémoglobinurie (49 %), antécédents d'anémie aplasique (37 %), d'insuffisance rénale (9 %), syndrome myélodysplasique (5 %), complication liée à la grossesse (7 %) et autres (14 %).

Les patients ont été stratifiés dans 1 des 2 groupes en fonction de leurs antécédents de transfusion au cours des 12 derniers mois. Les patients de chacun des 2 groupes ont ensuite été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour soit continuer à recevoir Soliris, soit passer à Ultomiris.

Le tableau 22 présente les caractéristiques initiales des patients adultes atteints d'HPN inscrits

à l'étude qui avaient déjà reçu Soliris.

Tableau 22 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude qui avaient déjà reçu Soliris

Paramètre	Statistiques	Ultomiris (N = 97)	Soliris (N = 98)
Race	n (%)		
Blanc		50 (51,5)	61 (62,2)
Asiatique		23 (23,7)	19 (19,4)
Noir ou afro-américain		5 (5,2)	3 (3,1)
Autre		2 (2,1)	1 (1,0)
Non déclarée		13 (13,4)	13 (13,3)
Inconnue		3 (3,1)	1 (1,0)
Origine ethnique multiple		1 (1,0)	0
Taux de LDH avant le traitement (U/L)	Médian Min., max.	224,0 135,0, 383,5	234,0 100,0, 365,5
Nombre d'unités de concentrés globulaires/sang entier transfusées dans les 12 mois précédant la première dose	Médian Min., max.	4,0 (1, 32)	2,5 (2, 15)
Agents antithrombotiques utilisés dans les 28 jours précédant la première dose	n (%)	20 (20,6)	13 (13,3)
Patients ayant des antécédents d'EVIM ^a	n (%)	28 (28,9)	22 (22,4)
Patients ayant des antécédents de thrombose	n (%)	27 (27,8)	21 (21,4)
Patients recevant un traitement anticoagulant concomitant	n (%)	22 (22,7)	16 (16,3)

^a EVIM = événement vasculaire indésirable majeur

Étude ALXN1210-PNH-304 menée auprès d'enfants atteints d'HPN

L'étude ALXN1210-PNH-304 a été menée auprès d'enfants atteints d'HPN ayant déjà reçu l'éculizumab et n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs du complément. Les patients qui ont terminé la période d'évaluation principale de 26 semaines doivent faire l'objet d'un suivi pouvant durer jusqu'à 4 ans dans le cadre de la période de prolongation à long terme.

Dans une analyse intermédiaire, un nombre total de 12 enfants atteints d'HPN ont terminé le traitement par Ultomiris pendant la période d'évaluation principale (26 semaines). La plupart des patients avaient entre 12 et 17 ans lors de la première perfusion et 2 patients avaient moins de 12 ans (soit 11 et 9 ans). En fonction du poids corporel, les patients ont reçu une dose d'attaque d'Ultomiris au jour 1, suivie d'un traitement d'entretien au jour 15 et une fois toutes les 8 semaines par la suite pour les patients pesant ≥ 20 kg ou une fois toutes les 4 semaines pour les patients pesant < 20 kg. Pour les patients inscrits à l'étude pour recevoir un traitement par Soliris, le premier jour de traitement à l'étude devait avoir lieu 2 semaines après la dernière dose de Soliris.

Le tableau 23 présente les caractéristiques initiales des enfants atteints d'HPN inscrits à

l'étude clinique.

Tableau 23 : Caractéristiques initiales des enfants atteints d'HPN

Paramètre	Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément (N = 4)	Patients ayant déjà reçu l'éculizumab (N = 8)	Tous les patients (N = 12)
Sexe, n (%)			
Sexe masculin	3 (75,0)	1 (12,5)	4 (33,3)
Sexe féminin	1 (25,0)	7 (87,5)	8 (66,7)
Âge au moment de la première perfusion (années), n (%)			
Moyenne (É.-T.)	14,5 (2,52)	14,4 (3,07)	14,4 (2,78)
Médiane (min., max.)	15,0 (11, 17)	15,0 (9, 17)	15,0 (9, 17)
Âge au moment de la première perfusion (années), n (%)			
< 12 ans	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (16,7)
≥ 12 ans	3 (75,0)	7 (87,5)	10 (83,3)
Poids initial (kg), n (%)			
≥ 30 à < 40 kg	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
≥ 40 à < 60 kg	2 (50,0)	4 (50,0)	6 (50,0)
≥ 60 à < 100 kg	1 (25,0)	3 (37,5)	4 (33,3)
LDH (U/L)			
Moyenne (É.-T.)	961,38 (874,302)	262,75 (106,016)	S.O.
Médiane (min., max.)	565,90 (444, 2269,7)	251,50 (140,5, 487)	
Nombre de patients recevant des transfusions de concentrés globulaires/sang entier dans les 12 mois précédant la première dose, n (%)	2 (50,0)	2 (25,0)	4 (25,0)

Remarque : Les pourcentages ont été établis en fonction du nombre total de patients dans chaque cohorte ou dans l'ensemble des cohortes.

LDH = lactate déshydrogénase; max. = maximum; min. = minimum; S.O. = sans objet; HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne; É.-T. = écart-type

Résultats d'étude

Étude ALXN1210-PNH-301 menée auprès de patients atteints d'HPN n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément

Les principaux critères d'évaluation étaient la possibilité d'éviter les transfusions et la réduction de l'hémolyse, qu'on mesure directement par la normalisation des taux de LDH. Le critère de

possibilité d'éviter les transfusions était considéré comme atteint seulement chez les patients qui n'ont reçu aucune transfusion et qui ne satisfaisaient pas aux critères des lignes directrices précisées dans le protocole pour ce qui est des transfusions entre le début de l'étude et le jour 183. Les critères d'évaluation secondaires clés comprenaient la variation en pourcentage des valeurs initiales du taux de LDH, le changement observé sur le plan de la qualité de vie (échelle FACIT-fatigue), la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, définie comme l'aggravation ou l'apparition d'au moins un symptôme ou signe d'hémolyse intravasculaire en présence d'un taux élevé de LDH $\geq 2 \times$ LSN suivant une réduction antérieure du taux de LDH $< 1,5 \times$ LSN pendant le traitement et la proportion de patients obtenant une stabilisation du taux d'hémoglobine.

La non-infériorité d'Ultomiris par rapport à l'éculizumab a été démontrée pour un ensemble de critères d'évaluation chez la population n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément (voir la description dans le tableau ci-dessous).

Tableau 24 : Résultats d'efficacité obtenus dans le cadre d'une étude menée auprès de patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément

	Ultomiris (N = 125)	Éculizumab (N = 121)	Statistiques à des fins de comparaison	Effet du traitement (IC à 95 %)
Taux de patients ayant la possibilité d'éviter les transfusions	73,6 %	66,1 %	Écart des taux	6,8 (-4,66, 18,14)
Normalisation du taux de LDH	53,6 %	49,4 %	Rapport des cotes	1,19 (0,80, 1,77)
Variation en pourcentage du taux de LDH	-76,84 %	-76,02 %	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales	-0,83 (-5,21, 3,56)
Crise d'hémolyse	4,0 %	10,7 %	Écart des taux	-6,7 (-14,21, 0,18)
Stabilisation du taux d'hémoglobine	68,0 %	64,5 %	Écart des taux	2,9 (-8,80, 14,64)

Remarque : LDH = lactate déshydrogénase; IC = intervalle de confiance

Pour le critère d'évaluation de possibilité d'éviter les transfusions, les différences entre les traitements (IC à 95 %) sont fonction des différences estimées en pourcentage au chapitre de l'IC à 95 %. Pour ce qui est du critère d'évaluation de normalisation du taux de lactate déshydrogénase, la prévalence ajustée pour chaque traitement s'affiche.

Une erreur de type I d'une valeur unilatérale de 2,5 % a été utilisée pour les critères d'évaluation principaux. Une fois que la non-infériorité des principaux critères d'évaluation a été déclarée, les critères d'évaluation secondaires clés ont été testés de manière hiérarchique à l'aide d'une méthode prédéterminée afin de contrôler le taux d'erreurs de type I.

Aucune différence sur le plan de la fatigue n'était observable entre le groupe recevant Ultomiris et celui recevant l'éculizumab après un traitement de 26 semaines, par rapport aux valeurs initiales mesurées au moyen de l'échelle FACIT-Fatigue. La fatigue signalée par les patients pourrait être sous-estimée ou surestimée, car la répartition des traitements ne s'est pas faite à l'insu des patients.

Étude ALXN1210-PNH-302 menée auprès de patients ayant déjà été traités par Soliris

Le principal critère d'évaluation a été l'hémolyse, mesurée par la variation en pourcentage du taux de LDH par rapport aux valeurs initiales. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients ayant subi une crise d'hémolyse, la qualité de vie (score FACIT-fatigue), la possibilité d'éviter les transfusions (ÉT) et la proportion de patients obtenant une stabilisation du taux d'hémoglobine.

La non-infériorité d'Ultomiris par rapport à l'éculizumab a été démontrée pour un ensemble de critères d'évaluation chez des patients atteints d'HPN qui avaient déjà été traités par l'éculizumab (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 25 : Résultats d'efficacité obtenus dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints d'HPN qui avaient déjà reçu l'éculizumab

	Ultomiris n = 97	Éculizumab n = 98	Statistiques à des fins de comparaison	Effet du traitement (IC à 95 %)
Variation en pourcentage du taux de LDH	-0,82 %	8,4 %	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales	9,2 (-0,42, 18,8)
Crise d'hémolyse	0 %	5,1 %	Écart des taux	5,1 (-8,9, 19,0)
Possibilité d'éviter les transfusions	87,6 %	82,7 %	Écart des taux	5,5 (-4,3, 15,7)
Stabilisation du taux d'hémoglobine	76,3 %	75,5 %	Écart des taux	1,4 (-10,4, 13,3)

Remarque : IC = intervalle de confiance

Une erreur de type I d'une valeur unilatérale de 2,5 % a été utilisée pour le critère d'évaluation principal. Une fois que la non-infériorité des principaux critères d'évaluation a été déclarée, les critères d'évaluation secondaires ont été testés de manière hiérarchique à l'aide d'une méthode prédéterminée afin de contrôler le taux d'erreurs de type I.

Aucune différence sur le plan de la fatigue n'était observable entre le groupe recevant Ultomiris et celui recevant l'éculizumab après un traitement de 26 semaines, par rapport aux valeurs initiales mesurées au moyen de l'échelle FACIT-Fatigue. La fatigue signalée par les patients pourrait être sous-estimée ou surestimée, car la répartition des traitements ne s'est pas faite à l'insu des patients.

Étude ALXN1210-PNH-304 menée auprès d'enfants atteints d'HPN

Le schéma posologique d'Ultomiris, établi en fonction du poids a permis d'obtenir une inhibition du complément terminal immédiate, complète et durable pendant toute la période de traitement de 26 semaines, et ce, sans égard au statut des patients quant à la prise antérieure ou non de Soliris. Après le début du traitement par Ultomiris, les concentrations sériques thérapeutiques d'Ultomiris à l'état d'équilibre ont été atteintes après la première dose et se sont maintenues tout au long de la période d'évaluation principale dans les deux cohortes.

Deux des quatre patients n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément et six des huit patients ayant reçu Soliris ont connu une stabilisation de leur taux d'hémoglobine à la semaine 26, respectivement. Dix patients sur douze ont pu éviter les transfusions pendant la période d'évaluation principale de 26 semaines.

Aucune crise d'hémolyse n'a été observée au cours de la période d'évaluation principale de 26 semaines et aucun patient n'a présenté après le départ un taux de C5 libre supérieur à 0,5 µg/mL.

Une atténuation significative de la fatigue sur le plan clinique par rapport au départ, évaluée à l'aide de l'échelle Pediatric FACIT-Fatigue (c'est-à-dire une amélioration moyenne d'au moins 3 unités au chapitre des scores à cette échelle), s'est maintenue tout au long de la période d'évaluation principale chez les 4 patients n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément. Une légère amélioration a également été observée chez les patients ayant déjà reçu Soliris; les traitements n'ont toutefois pas été affectés aux patients à l'insu. Le tableau 26 présente les critères d'évaluation de l'efficacité de la période d'évaluation principale.

Tableau 26 : Critères d'évaluation de l'efficacité selon l'analyse provisoire sur l'étude menée auprès d'enfants atteints d'HPN (ALXN1210-PNH-304)

Critère d'évaluation	Patients n'ayant jamais été traités (N = 4)	Patients ayant reçu l'éculizumab (N = 8)
Variation du taux de LDH par rapport au début de l'étude (%)	-42,09 (58,992)	4,65 (44,702)
Possibilité d'éviter les transfusions (%)	50,0 (6,76, 93,24)	100,0 (63,06, 100,00)
Variation du score FACIT-Fatigue	3,00 (6,976)	1,28 (5,235)
Stabilisation du taux d'hémoglobine (%)	50,0 (6,76, 93,24)	75 (34,91, 96,81)
Crise d'hémolyse (%)	0	0

Abréviations : FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH = lactate déshydrogénase

D'après les données de l'analyse provisoire, les enfants d'HPN peuvent commencer à recevoir Ultomiris ou passer de Soliris à Ultomiris. L'efficacité d'Ultomiris chez les enfants atteints d'HPN semble être comparable à celle observée chez les adultes atteints d'HPN qui ont participé aux études pivots.

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité d'Ultomiris chez les patients atteints de SHUa ont été évaluées dans le cadre de deux études ouvertes de phase III menées auprès d'un seul groupe. L'étude ALXN1210-aHUS-311 a inscrit des adultes et l'étude ALXN1210-aHUS-312, des enfants. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/L$, des signes d'hémolyse, tels qu'une élévation du taux sérique

de LDH, ainsi qu'un taux sérique de créatinine supérieur aux limites supérieures de la normale ou avoir besoin d'une dialyse. Le tableau 27 ci-dessous présente un résumé des principales caractéristiques de la méthodologie de l'étude et des données démographiques des patients de chaque étude.

Tableau 27 : Résumé des données démographiques d'enfants et d'adultes atteints de SHUa, qui ont participé à des études cliniques

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ^b (intervalle)	Sexe n (%)
ALXN1210-aHUS-311	Étude ouverte et multicentrique de phase III, non contrôlée et menée auprès d'un seul groupe de traitement chez des adultes présentant des signes de MAT qui n'ont jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément	Dose d'attaque du ravulizumab établie en fonction du poids et administrée par voie i.v. au jour 1 et dose d'entretien administrée au jour 15 toutes les 8 semaines Durée Période initiale d'évaluation de 26 semaines Période de prolongation pouvant aller jusqu'à 2 ans	58	42,2 (19,5-76,6)	19 personnes de sexe masculin (33,9)
ALXN1210-aHUS-312	Étude ouverte et multicentrique de phase III, non contrôlée, menée auprès d'un seul groupe chez des enfants présentant des signes de MAT qui n'ont jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément (cohorte 1) ou qui étaient stables sur le	Ravulizumab administré par voie i.v. Dose d'attaque établie en fonction du poids administrée au jour 1 et dose d'entretien administrée au jour 15 et toutes les 8 semaines (toutes les 4 semaines pour les patients < 20 kg) Durée	31 ^a Cohorte 1 : 21 ^a Cohorte 2 : 10	<u>Patient n'ayant jamais reçu de ravulizumab</u> (N = 18) Naissance à <2 ans = 2; 2 à <6 ans = 9; 6 à <12 ans = 5; 12 à <18 ans = 2 Passage au ravulizumab (N = 10)	<u>Patient n'ayant jamais reçu le ravulizumab</u> 8 personnes de sexe masculin (44,4) <u>Passage au ravulizumab</u> 9 personnes de sexe masculin (90,0)

	plan clinique après avoir reçu un traitement par l'éculizumab conformément à la recommandation posologique indiquée dans les cas de SHUa durant au moins 90 jours (cohorte 2)	Période initiale d'évaluation de 26 semaines Période de prolongation pouvant aller jusqu'à 2 ans		Naissance à < 2 ans = 1; 2 à < 6 ans = 1; 6 à < 12 ans = 1; 12 à < 18 ans = 7	
--	---	---	--	---	--

Les doses d'attaque et d'entretien se trouvent dans le **tableau 1** de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

^a La population finale de l'étude qui a reçu au moins 1 dose de ravulizumab durant l'étude ALXN1210-aHUS-312 compte 34 patients (24 dans la cohorte 1 et 10 dans la cohorte 2). Le rapport d'étude clinique provisoire comprend des résultats jusqu'à la semaine 52 (ou au moment du retrait précoce) au sujet des 21 premiers patients de la cohorte 1 et des 10 patients de la cohorte 2.

Étude ALXN1210-aHUS-311 menée auprès d'adultes atteints de SHUa

Il s'agissait d'une étude menée auprès de patients adultes qui n'avaient jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément avant leur inscription à l'étude. L'étude comprenait une période d'évaluation initiale de 26 semaines; les patients étaient autorisés à participer à une période de prolongation pouvant durer jusqu'à 4,5 ans.

Au total, 58 patients atteints d'une MAT confirmée ont été inscrits. Les critères d'inscription excluaient les patients atteints d'une MAT attribuable à un déficit en désintégrine et en métalloprotéase au domaine thrombospondine de type 1, 13^e membre (ADAMTS13), d'un syndrome hémolytique et urémique associé à *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (STEC-HUS) et d'une anomalie génétique touchant le métabolisme de la cobalamine C. Deux patients ont été exclus de l'ensemble d'analyse intégral en raison d'un diagnostic confirmé de syndrome hémolytique et urémique associé à *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (STEC-HUS).

La majorité des patients présentaient au départ des signes ou symptômes extrarénaux de SHUa. Au départ, 71,4 % (n= 41) des patients étaient atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 5.

Le tableau 28 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des 56 adultes inscrits à l'étude ALXN1210-aHUS-311 ayant fait l'objet de l'ensemble d'analyse intégral.

Tableau 28 : Caractéristiques initiales des patients adultes atteints de SHUa

Paramètre	Données statistiques	Ravulizumab (N = 56)
Âge au moment de la perfusion (années)	Moyenne (É.-T.) Min., max.	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sexe		
Sexe masculin	n (%)	19 (33,9)
Race ^a	n (%)	
Asiatique		15 (26,8)

Blanc		29 (51,8)
Inconnu		8 (14,3)
Autre		14 (7,2)
Tout signe ou symptôme extrarénal de SHUa avant le traitement	n (%)	
Système cardiovasculaire		52 (92,9)
Poumons		39 (69,6)
Système nerveux central		25 (44,6)
Appareil gastro-intestinal		29 (51,8)
Peau		35 (62,5)
Muscle squelettique		17 (30,4)
Antécédents de greffe	n (%)	13 (23,2)
Patientes après un accouchement	N (%)	8 (14,3)
Numération plaquettaire (10 ⁹ /L) [intervalle normal de 130 à 400 x 10 ⁹ /L]	n Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	56 118,52 (86,440) 95,25 (18, 473)
Taux d'hémoglobine (g/L) [intervalle normal de 115 à 160 g/L (femmes), de 130 à 175 g/L (hommes)]	n Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	56 86,26 (14,866) 85,00 (60,5, 140)
Taux sérique de LDH (U/L) [intervalle normal de 120 à 246 U/L]	n Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	56 702,38 (557,959) 508,00 (229,5, 3 249)
TFGe (mL/min/1,73 m ²) [intervalle normal : ≥ 60 mL/min/1,73 m ²]	n (%) Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	55 15,86 (14,815) 10,00 (4, 80)
Pendant sous dialyse	N (%)	29 (51,8)

Remarque : Les pourcentages ont été établis en fonction du nombre total de patients. TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; LDH = lactate déshydrogénase; max. = maximum; min. = minimum; MAT = microangiopathie thrombotique

Étude ALXN1210-aHUS-312 menée auprès d'enfants atteints de SHUa

Il s'agit d'une étude de 26 semaines, toujours en cours au moment de la rédaction de ces lignes, menée auprès d'enfants. Au total, 18 patients n'ayant jamais reçu de traitement par Soliris et ayant reçu un diagnostic confirmé de MAT médiée par le complément ont été inscrits et inclus dans l'ensemble d'analyse intégral. Les critères d'inscription excluaient les patients atteints d'une MAT attribuable à un déficit en ADAMTS13, d'un STEC-HUS et d'une anomalie génétique touchant le métabolisme de la cobalamine C. L'âge moyen au moment de la première perfusion était de 6,4 ans. Le poids moyen global au début de l'étude était de 22,2 kg; le poids de la majorité des patients se situait dans l'intervalle suivant : ≥ 10 à < 20 kg. La majorité des patients (72,2 %) présentaient des signes ou symptômes extrarénaux liés au SHUa (système cardiovasculaire, poumons, système nerveux central, appareil gastro-intestinal, peau, muscles squelettiques) au début de l'étude. Au départ, 33,3 % (n = 6) des patients étaient atteints d'une MRC de stade 5. Au total, 10 patients ayant passé de Soliris

à Ultomiris ont été inscrits après confirmation de leur diagnostic de MAT médiée par le complément. Les patients devaient obtenir une réponse clinique à Soliris avant leur inscription.

Le tableau 29 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inscrits à l'étude ALXN1210-aHUS-312.

Tableau 29 : Données démographiques et caractéristiques initiales des enfants atteints de SHUa

Paramètre	Données statistiques	Ravulizumab (patients n'ayant jamais été traités, N = 18)	Ravulizumab (passage au traitement, N = 10)
Âge au moment de la perfusion (années)	n (%)		
Naissance à < 2 ans		2 (11,1)	1 (10,0)
2 à < 6 ans		9 (50,0)	1 (10,0)
6 à < 12 ans		5 (27,8)	1 (10,0)
12 à < 18 ans		2 (11,1)	7 (70,0)
Sexe			
Sexe masculin	n (%)	8 (44,4)	9 (90,0)
Race ^a	n (%)		
Amérindien ou Autochtone de l'Alaska		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiatique		5 (27,8)	4 (40,0)
Noir ou Afro-Américain		3 (16,7)	1 (10,0)
Blanc		9 (50,0)	5 (50,0)
Inconnu		1 (5,6)	0 (0,0)
Tout signe ou symptôme extrarénal de SHUa avant le traitement	n (%)	13 (72,2)	1 (10,0)
Système cardiovasculaire		9 (50,0)	1 (10,0)
Poumons		1 (5,6)	0 (0)
Système nerveux central		7 (38,9)	0 (0)
Appareil gastro-intestinal		11 (61,1)	0 (0)
Peau		9 (50,0)	0 (0)
Muscle squelettique		1 (5,6)	0 (0)
Antécédents de greffe	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Numération plaquettaire (10 ⁹ /L [intervalle normal de 229 à 533 × 10 ⁹ /L])	Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	60,39 (32,613) 51,25 (14, 125)	287,90 (74,596) 281,75 (207, 415,5)
Taux d'hémoglobine (g/L) [intervalle normal de 107 à 131 g/L]	Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	74,42 (17,387) 74,25 (32, 106)	131,50 (11,311) 132,0 (114,5, 148)
Taux sérique de LDH (U/L) [intervalle normal de 165 à 395 U/L]	Moyenne (É.-T.) Médiane (min., max.)	2 223,47 (1 321,118) 1 963,00 (772, 4 985)	219,40 (56,850) 206,5 (138,5, 356)
TFGe (mL/min/1,73 m ²) [intervalle normal : ≥ 60 mL/min/1,73 m ²]	Moyenne (É.-T.)	26,4 (21,17) 22,0 (10, 84)	104,90 (29,545) 99,75 (54, 136,5)

	Médiane (min., max.)		
Dialyse nécessaire au départ	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Remarque : Les pourcentages ont été établis en fonction du nombre total de patients.

^a Les patients peuvent avoir sélectionné plusieurs races.

SHUa = syndrome hémolytique et urémique atypique; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; LDH = lactate déshydrogénase; max. = maximum; min. = minimum

Résultats d'étude

Étude ALXN1210-aHUS-311 menée auprès d'adultes atteints de SHUa

Le principal critère d'évaluation était la réponse complète de la MAT au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines, selon la normalisation des paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de LDH) et une amélioration ≥ 25 % du taux sérique de créatinine par rapport aux valeurs initiales. Les patients devaient répondre à chacun des critères de réponse complète de la MAT lors de 2 évaluations distinctes effectuées à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle, ainsi que lors de toute mesure prise entre les deux.

D'autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai précédant la réponse complète de la MAT, le statut quant à la réponse complète de la MAT au fil du temps, la variation de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales, la nécessité de recourir à une dialyse et la fonction rénale.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 30 des 56 patients (53,6 %) au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines (voir le tableau 30).

Tableau 30 : Réponse complète de la MAT et analyse des composantes de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Patient répondant au traitement	
		n	Proportion (IC à 95 %) ^a
Réponse complète de la MAT	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Composante d'une réponse complète de la MAT			
Normalisation de la numération plaquettaire	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Normalisation du taux de LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Amélioration ≥ 25 % du taux sérique de créatinine par rapport au début de l'étude	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Normalisation hématologique	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Les IC à 95 % relatifs à la proportion ont été établis en fonction de la méthode gaussienne des approximations asymptotiques avec une correction pour la continuité.

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

Quatre autres patients ont présenté une réponse complète de la MAT, qui a été confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines.

La réponse complète de la MAT a été obtenue dans un délai médian de 86 jours (de 7 à 169 jours). La durée médiane de la réponse complète de la MAT était de 7,97 mois (intervalle : de 2,52 à 16,69 mois). Une augmentation de la numération plaquettaire moyenne a été observée après le début du traitement par le ravulizumab, passant de $118,52 \times 10^9/L$ au

départ à $240,34 \times 10^9/L$ au jour 8 et restant supérieure à $227 \times 10^9/L$ à toutes les visites ultérieures de la période d'évaluation initiale (26 semaines).

La fonction rénale, évaluée d'après le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe), s'est améliorée et s'est maintenue durant le traitement par le ravulizumab. Le TFGe moyen (É.-T.) est passé de 15,86 (14,82) au départ à 51,83 (39,16) après 26 semaines. Chez les patients obtenant une réponse complète de la MAT, la fonction rénale a continué de s'améliorer après l'obtention de celle-ci. Deux tiers de la population de patients (32/47), qui présentaient pour la plupart une MRC de stade 4 ou 5 au début de l'étude, ont vu leur maladie s'atténuer d'un ou plusieurs stades de MRC. Le stade de la maladie rénale chronique a continué à s'atténuer chez de nombreux patients (19/30) après avoir obtenu une réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines. Dix-sept des vingt-neuf patients qui devaient être sous dialyse au moment de leur inscription à l'étude ont pu cesser de s'y soumettre à la fin du suivi disponible, et 6 des 27 patients qui n'étaient pas sous dialyse au début de l'étude l'étaient encore lors du dernier suivi disponible.

Étude ALXN1210-aHUS-312 menée auprès d'enfants atteints de SHUa

Le principal critère d'évaluation était la réponse complète de la MAT au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines, selon la normalisation des paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de LDH) et une amélioration $\geq 25\%$ du taux sérique de créatinine par rapport aux valeurs initiales. Les patients devaient répondre à tous les critères de réponse complète de la MAT lors de 2 évaluations distinctes effectuées à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle, ainsi que lors de toute mesure prise entre les deux.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai précédant la réponse de la MAT, le statut quant à la réponse de la MAT au fil du temps, la nécessité de recourir à une dialyse, variation de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales et la fonction rénale.

Une réponse complète de la MAT a été observée chez 14 des 18 patients (77,8 %) n'ayant reçu aucun traitement au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines (voir le tableau 31).

Tableau 31 : Réponse complète de la MAT et analyse des composantes de la réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale de 26 semaines (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Patient répondant au traitement	
		n	Proportion (IC à 95 %) ^a
Réponse complète de la MAT	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Composante d'une réponse complète de la MAT			
Normalisation de la numération plaquettaire	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
Normalisation du taux de LDH	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Amélioration d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine par rapport aux valeurs initiales	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Normalisation hématologique	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Remarque : 1 patient s'est retiré de l'étude après avoir reçu 2 doses de ravulizumab.

^a Les IC à 95 % relatifs à la proportion ont été établis en fonction de la méthode gaussienne des approximations asymptotiques avec une correction pour la continuité.

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

Trois autres patients ont obtenu une réponse complète de la MAT, confirmée après la période d'évaluation initiale de 26 semaines.

La réponse complète de la MAT pendant la période d'évaluation initiale a été obtenue dans un délai médian de 30 jours (de 15 à 97 jours). La durée médiane de la réponse complète de la MAT a été de 5,08 mois (intervalle : de 3,08 à 5,54 mois). Une augmentation de la numération plaquettaire moyenne a rapidement été observée après le début du traitement par le ravulizumab, passant de $60,50 \times 10^9/L$ au départ à $296,67 \times 10^9/L$ au jour 8; elle est par ailleurs restée supérieure à $296 \times 10^9/L$ lors de toutes les visites suivantes de la période d'évaluation initiale (26 semaines).

L'ensemble des 6 patients qui avaient eu besoin d'être sous dialyse au moment de l'inscription à l'étude ont pu cesser de s'y soumettre; 5 d'entre eux l'avaient déjà fait au jour 43. Le TFGe moyen (\pm É.-T.) est passé de 28,4 (23,11) au départ à 108,0 (63,21) après 26 semaines.

Myasthénie grave généralisée (gMG)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

Tableau 32 : Résumé des données démographiques des patients atteints de gMG ayant participé aux essais cliniques

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ^c (intervalle)	Sexe n (%)
ALXN1210 -MG-306	Étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôlée par placebo, comprenant une période de prolongation ouverte en cours menée auprès d'adultes atteints d'une gMG n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément	<u>Période d'évaluation principale (jour 1) :</u>			
		<u>Ultomiris</u> Dose d'attaque du ravulizumab administrée par voie i.v. établie en fonction du poids ^a au jour 1 et dose d'entretien établie en fonction du poids ^b administrée au jour 15 et toutes les 8 semaines par la suite	<u>Ultomiris</u> n = 86	<u>Ultomiris</u> 58,0 (19-79)	<u>Ultomiris</u> Sexe masculin 42 (49)
		<u>Placebo</u> Posologie appariée à celle de la dose d'attaque du ravulizumab administrée à l'insu par voie i.v. (900 mg) pour tous les patients durant la période de prolongation de 26 semaines (semaine 28) : Dose d'entretien du ravulizumab établie en fonction du poids administrée par voie i.v. ^b toutes les 8 sem.	<u>Placebo</u> n = 89	<u>Placebo</u> 53,3 (20-82)	<u>Placebo</u> Sexe féminin 44 (51)
			Total n = 175		Sexe masculin 44 (49)
					Sexe féminin 45 (51)

^a Dose d'attaque du ravulizumab : 2 400 mg pour les patients pesant ≥ 40 à < 60 kg, 2 700 mg pour les patients pesant ≥ 60 à < 100 kg, 3 000 mg pour les patients pesant ≥ 100 kg.

^b Dose d'entretien de ravulizumab : 3 000 mg pour les patients pesant ≥ 40 à < 60 kg, 3 300 mg pour les patients pesant ≥ 60 à < 100 kg, 3 600 mg pour les patients pesant ≥ 100 kg.

^c Âge au moment de la première dose du médicament à l'étude (années)

L'efficacité et l'innocuité d'Ultomiris chez les adultes atteints d'une gMG ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, menée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo (ALXN1210-MG-306). Les participants à cette étude ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Ultomiris (N = 86) ou un placebo (N = 89) pendant la période contrôlée et à répartition aléatoire de 26 semaines, puis ont été autorisés à commencer à participer à une période de prolongation ouverte (PO) au cours de laquelle tous les patients ont reçu Ultomiris.

Des patients atteints d'une gMG (dont le diagnostic remontait à au moins 6 mois) présentant des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RAch), dont la maladie de grade II à IV selon la classification MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) causait encore des symptômes selon le score MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) ≥ 6 ont été inscrits. Les patients n'étaient pas sous traitement chronique par une IgIV ou un EP/une PP au cours des 4 semaines précédant leur inscription à l'étude. Un traitement immunosuppresseur (TIS) (corticostéroïdes, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou tacrolimus) n'était pas un critère nécessaire à l'inscription des sujets. Toutefois, les patients sous TIS ont été autorisés à poursuivre leur traitement pendant toute la durée de l'étude. En outre, un traitement de secours (y compris par un corticostéroïde à dose élevée, un EP/une PP ou une IgIV) était autorisé lorsqu'un patient subissait une détérioration clinique correspondant à la définition du protocole de l'étude.

Au total, 162 patients (92,6 %) ont terminé la période contrôlée et à répartition aléatoire de 26 semaines de l'étude ALXN1210-MG-306. Les caractéristiques cliniques initiales des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement (tableau 33).

Tableau 33 : Caractéristiques initiales de la maladie dans le cadre de l'étude ALXN1210-MG-306

Paramètre	Donnée statistique	Placebo (N = 89)	Ultomiris (N = 86)
Sexe	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Féminin		45 (50,6)	44 (51,2)
Âge au moment de la première dose du médicament à l'étude (années)	Moyenne (É.-T.) (min., max.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Temps écoulé depuis le diagnostic de MG (années)	Moyenne (É.-T.) (min., max.) Médiane	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Score MG-ADL initial	Moyenne (É.-T.) (min., max.) Médiane	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Score QMG initial	Moyenne (É.-T.) (min., max.) Médiane	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Classification MGFA initiale	n (%)		
Grade II (faiblesse légère)		39 (44)	39 (45)
Grade III (faiblesse modérée)		45 (51)	41 (48)

Grade IV (faiblesse grave)		5 (6)	6 (7)
Toute intubation depuis le diagnostic (grade V selon la classification MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Nombre de patients recevant des doses stables de corticostéroïdes au moment de l'inscription à l'étude	n (%)	65 (73,0)	56 (65,1)
Nombre de patients recevant des doses stables d'autres agents immunosuppresseurs au moment de l'inscription à l'étude	n (%)	63 (70,8)	56 (65,1)

* Les autres agents immunosuppresseurs comprennent l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus.

Abréviations : max. = maximum; min. = minimum; MG = myasthénie grave; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; É.-T. = écart-type

Le critère d'évaluation principal était la variation du score MG-ADL total à la semaine 26. MG-ADL est une échelle catégorielle à 8 éléments déclarés par le patient, qui évalue l'impact de 8 signes ou symptômes généralement attribuables à la gMG sur ses activités quotidiennes. Le score MG-ADL comprend les éléments suivants : évaluation de la capacité à parler, à mâcher, à avaler, à respirer, à prendre soin de soi-même, à mener des activités physiques, ainsi que des paramètres liés à la vision (2 éléments). Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points, où 0 correspond à une fonction normale et 3, à une réduction des fonctions. Le score total varie de 0 à 24, les scores les plus élevés indiquant une incapacité plus importante.

Le critère d'évaluation secondaire clé était la variation du score QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis*) total à la semaine 26. QMG est une échelle catégorielle à 13 éléments déclarés par les médecins, qui évaluent l'impact de la faiblesse musculaire sur la gravité de la maladie, selon l'altération des fonctions et des structures corporelles. Le score QMG comprend les éléments suivants : oculaire (2 éléments), facial (1 élément), bulbaire (2 éléments), motricité globale (6 éléments), axial (1 élément) et respiratoire (1 élément). Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points, où 0 correspond à « aucune faiblesse » et 3, à une « faiblesse grave » (score total de 0 à 39).

De plus, les critères secondaires évalués à la semaine 26 comprenaient la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 5 points au score QMG et d'au moins 3 points au score MG-ADL total, respectivement, ainsi que les variations observées dans les évaluations de la qualité de vie.

Résultats d'étude

Il a été montré qu'Ultomiris est associé à une variation statistiquement significative du score MG-ADL total à la semaine 26, comparativement au placebo. Les résultats sont indiqués au tableau 34.

Tableau 34 : Résultat des critères d'évaluation principal et secondaire clé de l'efficacité

Variation entre le début de l'étude et la semaine 26	Placebo (N = 89) Moyenne des MC (ETM)	Ultomiris (N = 86) Moyenne des MC (ETM)	Effet du traitement (IC à 95 %) ^a
Score MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6, -0,7) ^b
Score QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2, -0,8) ^b

^a Selon une analyse réalisée à l'aide d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées.

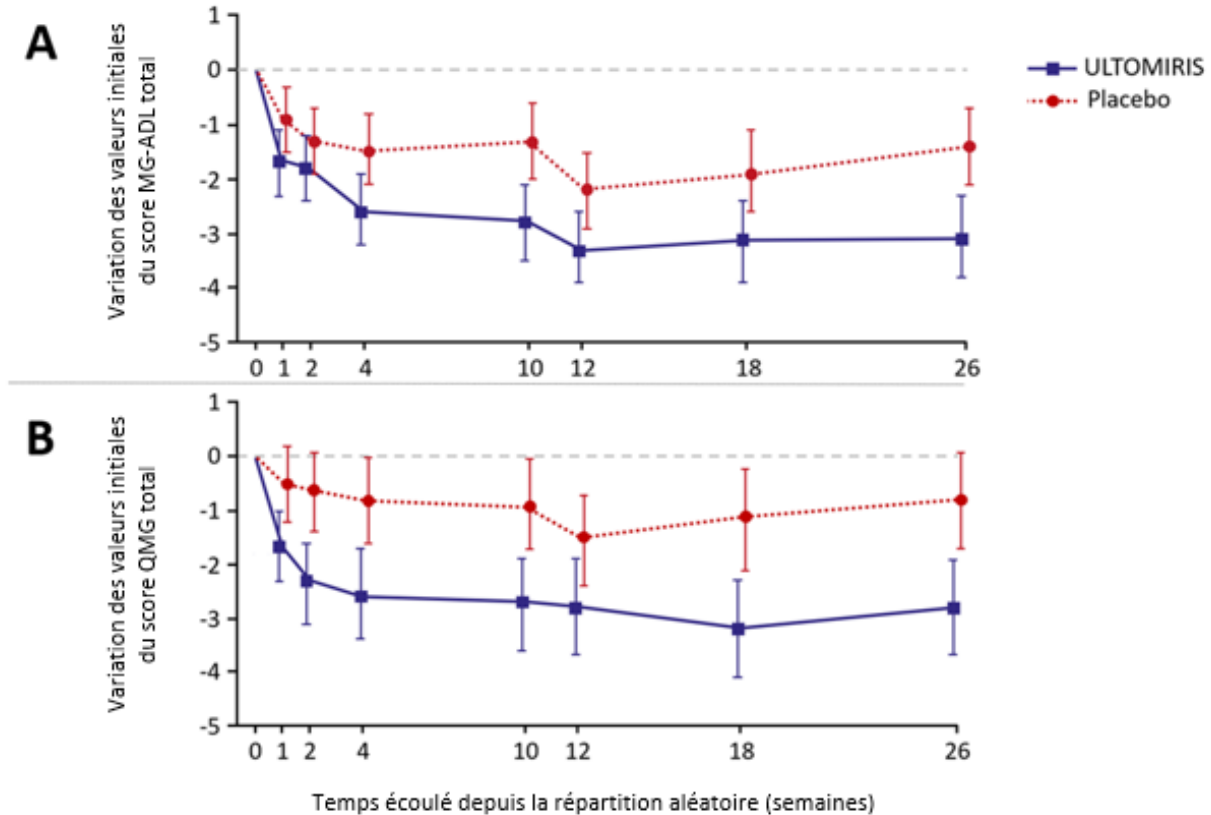
^b Statistiquement significatif en raison de la multiplicité des témoins comparant Ultomiris à un placebo ($p < 0,05$).

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; ETM = erreur-type de la moyenne

La proportion de sujets répondant au traitement sur le plan clinique était constamment plus élevée avec Ultomiris qu'avec un placebo pour ce qui est de l'amélioration des critères d'évaluation suivants : score QMG ≥ 5 points (30,0 % contre 11,3 %; rapport des cotes [intervalle de confiance (IC) à 95 %] de 2,7 [1,4, 5,3]) et score MG-ADL ≥ 3 points (56,7 % contre 34,1 %; rapport des cotes [IC à 95 %] de 1,6 [1,2, 2,3]).

Chez les patients traités par Ultomiris, des variations ont été observées dans tous les domaines des scores MG-ADL, ainsi que dans les composantes oculaires, bulbaires et des membres du score QMG.

Figure 1 : Variation des valeurs initiales du score MGADL total (A) et du score QMG total (B) jusqu'à la semaine 26 (moyenne et IC à 95 %) de la période contrôlée et à répartition aléatoire^a



Remarque : Dose d'attaque à la semaine 0, suivie de doses d'entretien à la semaine 2, puis toutes les 8 semaines par la suite.

^aSelon une analyse réalisée à l'aide d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées.

Parmi le sous-ensemble de sujets répartis aléatoirement pour recevoir le ravulizumab dans le cadre d'ALXN1210-MG-306, une étude ouverte de prolongation non contrôlée en cours, la variation moyenne des scores MG-ADL et QMG observée à la semaine 52 était de -4,2 (n = 35) et de -4,7 (n = 34).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude portant sur les effets toxiques chez les animaux n'a été réalisée en raison d'un manque d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines, mais certaines études ont été menées chez des souris à l'aide de BB5.1, anticorps murin de substitution.

Toxicologie générale

Une étude de 26 semaines portant sur la toxicité de doses répétées a été menée chez des souris à l'aide de BB5.1, anticorps murin de substitution. Les animaux ont reçu par voie

intraveineuse l'excipient témoin ou BB5.1 à raison de 30 mg/kg de poids corporel une ou deux fois par semaine. L'activité hémolytique induite par C5 dans un modèle *ex vivo* a été bloquée efficacement tout au long de l'étude, et ce, tant chez les souris mâles que femelles. La dose sans effet indésirable observé dans le cadre cette étude était de 30 mg/kg de poids corporel administrée deux fois par semaine.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène du ravulizumab.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique ravulizumab.

Effets toxiques liés à la reproduction et au développement

Trois études portant sur la reproduction et le développement ont été réalisées chez des souris à l'aide de BB5.1, anticorps murin de substitution.

Dans une étude portant sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, BB5.1 a été administré à raison d'une dose de 30 mg/kg de poids corporel une ou deux fois par semaine au moyen d'une injection intraveineuse à des souris mâles et femelles avant l'accouplement, pendant l'accouplement et après l'accouplement jusqu'à l'interruption du traitement (mâles) ou au début de la gestation (femelles), soit jusqu'au jour 7 de celle-ci. Cette étude comprenait l'évaluation des effets potentiels sur la toxicité générale, le cycle œstral, certains paramètres du sperme, le comportement d'accouplement, l'implantation, la fertilité générale et certains critères liés à la portée. Aucun effet indésirable lié à la substance évaluée n'a été observé durant cette étude. Ainsi, la dose sans effet indésirable observé au chapitre de la fertilité et du développement embryonnaire précoce était de 30 mg/kg de poids corporel administrée deux fois par semaine.

Dans une étude portant sur le développement embryofœtal, la toxicité maternelle et embryofœtale ainsi que le potentiel tératogène de BB5.1 ont été évalués après l'administration de celui-ci à des souris gravides pendant la période de l'organogenèse (jours de gestation 6 à 15). BB5.1 a été administré par injection intraveineuse à raison d'une dose de 30 mg/kg de poids corporel une ou deux fois par semaine. Les malformations fœtales correspondaient à deux cas de dysplasie rétinienne et à un cas de hernie ombilicale observés parmi les 230 fœtus de mères ayant reçu BB5.1 deux fois par semaine. De tels résultats n'ont pas été observés après l'administration de BB5.1 une fois par semaine. Aucun autre effet indésirable n'a été observé après l'administration de BB5.1, y compris aucune augmentation des pertes fœtales ou des décès néonataux. D'après les malformations touchant les tissus mous de fœtus observées après une posologie toutes les semaines, la dose sans effet indésirable observé au chapitre de la toxicité sur le développement était de 30 mg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine.

Une étude portant sur le développement prénatal et postnatal a été menée pour évaluer les effets de BB5.1 sur les souris femelles gravides ou allaitantes, ainsi que sur le développement des rejetons. BB5.1 a été administré à des souris femelles au moyen d'une injection intraveineuse à raison d'une dose de 30 mg/kg de poids corporel une ou deux fois par semaine, de l'implantation au sevrage (du jour 6 de gestation au jour 18 de lactation). Aucun effet indésirable sur la grossesse ou l'accouchement n'a été observé après l'administration de BB5.1. Cependant, un nombre plus élevé de rejetons mâles nés de mères ayant reçu BB5.1 étaient moribonds ou sont morts (1 sur 25 dans le groupe témoin, 2 sur 25 dans le groupe recevant 30 mg/kg de poids corporel une fois par semaine et 5 sur 25 dans le groupe recevant 30 mg/kg de poids corporel deux fois par semaine). On a également constaté une

augmentation de l'incidence de la dilatation du pelvis rénal chez les rejets mâles des deux groupes recevant BB5.1. Aucun autre effet indésirable sur le développement n'a été observé dans la progéniture survivante, y compris sur le rendement reproducteur.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ULTOMIRIS^{MD}

Ravulizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Ultomiris** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Ultomiris**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Ultomiris augmente votre risque d'infections à méningocoques graves et potentiellement mortelles. Les infections à méningocoques peuvent rapidement mettre la vie en danger ou être mortelles si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement.**
- **Vous devez être vaccinés contre les infections à méningocoques avant ou au moment de commencer à recevoir Ultomiris.**
- **Vous devez faire l'objet d'une surveillance des signes avant-coureurs d'une infection à méningocoques, être évalués immédiatement en cas de soupçon d'une telle infection et recevoir un traitement par des antibiotiques.**

Consultez votre médecin avant de prendre Ultomiris afin d'être certain de recevoir un vaccin contre *Neisseria meningitidis* avant ou au moment de commencer le traitement. Si vous commencez le traitement moins de 2 semaines après avoir été vacciné, vous devez prendre des antibiotiques pendant 2 semaines pour réduire le risque d'infection. Assurez-vous que vos vaccins antiméningococciques actuels sont à jour. Vous devez également reconnaître que la vaccination pourrait ne pas prévenir ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin pourrait considérer que vous avez besoin de mesures supplémentaires pour prévenir l'infection.

Symptômes d'infection à méningocoques

En raison de l'importance de la détection et du traitement rapides des infections à méningocoques chez les patients qui reçoivent Ultomiris, on vous remettra une carte à garder sur vous en tout temps. Cette carte énumère les signes et symptômes pertinents d'une Infection/septicémie à méningocoques. Voici le titre de cette carte : « Carte de sécurité du patient ».

Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin :

- Maux de tête s'accompagnant de nausées ou de vomissements
- Maux de tête s'accompagnant de fièvre
- Maux de tête s'accompagnant d'une raideur au cou ou au dos
- Fièvre

- Fièvre et éruptions cutanées
- Confusion
- Douleurs musculaires s'accompagnant de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe
- Yeux sensibles à la lumière

Pourquoi Ultomiris est-il utilisé?

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Ultomiris est utilisé pour le traitement de patients adultes et de patients pédiatriques âgés d'un mois et plus atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), un type de maladie qui touche l'appareil circulatoire.

Chez les patients atteints d'HPN, les globules rouges peuvent être détruits, ce qui peut mener à une faible numération sanguine (anémie), à de la fatigue, à une réduction de la capacité fonctionnelle, à de la douleur, à la production d'urine foncée, à un essoufflement et à la formation de caillots sanguins.

Syndrome hémolytique et urémique atypique

Ultomiris est utilisé pour le traitement de patients adultes et de patients pédiatriques âgés d'un mois et plus atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique).

Chez les patients atteints de SHUa, les reins et les vaisseaux sanguins, y compris les plaquettes, peuvent être enflammés, ce qui peut entraîner une faible numération sanguine (thrombocytopénie et anémie), une réduction ou une perte de la fonction rénale, la formation de caillots de sang, de la fatigue et une diminution de la capacité fonctionnelle.

Myasthénie grave généralisée

Ultomiris est utilisé pour traiter les adultes atteints de myasthénie grave généralisée (gMG), un certain type de maladie qui touche les muscles.

Les muscles des patients atteints d'une gMG peuvent s'endommager à cause du système immunitaire, ce qui peut entraîner une faiblesse musculaire grave, une altération de la vision et de la mobilité, un essoufflement, une fatigue extrême, un risque d'aspiration (c.-à-d. un étouffement attribuable à l'inhalation de nourriture ou de liquide) et une diminution de la capacité à accomplir ses activités quotidiennes.

Comment Ultomiris agit-il?

Ultomiris contient la substance active ravulizumab, qui appartient à la classe de médicaments appelée anticorps monoclonaux. Le ravulizumab se lie à une protéine spécifique de l'organisme, dont il bloque l'action, empêchant ainsi un composant très spécifique du système immunitaire d'attaquer et de détruire des cellules sanguines vulnérables et nécessaires dans le sang, les tissus et les muscles.

Quels sont les ingrédients dans Ultomiris?

Ingrédient médicamenteux : Ravulizumab

100 mg/mL

Ingrédients non médicinaux : L-arginine, polysorbate 80 (origine végétale), phosphate dibasique de sodium, phosphate monobasique de sodium, sucrose, eau pour injection.

10 mg/mL

Ingrédients non médicinaux : polysorbate 80 (origine végétale), chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, phosphate monobasique de sodium, eau pour injection.

Ultomiris est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

100 mg/mL

Flacon de 300 mg à usage unique contenant une solution concentrée pour perfusion; 3 mL

Flacon de 1 100 mg à usage unique contenant une solution concentrée pour perfusion; 11 mL

10 mg/mL

Flacon de 300 mg à usage unique contenant une solution concentrée pour perfusion; 30 mL

Ne prenez pas Ultomiris si :

- vous êtes allergique au ravulizumab ou à tout autre ingrédient de ce médicament;
- vous n'avez reçu aucun vaccin antiméningococcique avant ou au moment de commencer le traitement;
- vous avez contracté une infection à méningocoques non résolue avant l'instauration du traitement.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ultomiris, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez contracté une infection (y compris si vous avez contracté la gonorrhée ou si vous risquez de la contracter).

Autres mises en garde à connaître :

Réactions allergiques

Ultomiris contient une protéine qui pourrait causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Veuillez immédiatement aviser votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant votre perfusion d'Ultomiris :

- Douleur à la poitrine
- Difficulté à respirer ou essoufflement
- Enflure au visage, à la langue ou à la gorge
- Impression que vous allez vous évanouir ou évanouissement

Réactions liées à la perfusion

Lors de l'administration d'Ultomiris, vous pourriez présenter des réactions liées à la perfusion (goutte-à-goutte), telles que maux de tête, des douleurs dans le bas du dos et des douleurs liées à la perfusion. Certains patients pourraient présenter des réactions liées à la perfusion, ainsi que des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie, une réaction allergique grave qui provoque de la difficulté à respirer ou des étourdissements). Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez ces symptômes

ou tout autre symptôme pendant votre perfusion d'Ultomiris.

Grossesse et allaitement

Ultomiris ne doit pas être administré au cours de la grossesse à moins que les avantages potentiels justifient les risques pour la mère et le fœtus.

L'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant une période pouvant aller jusqu'à 8 mois après le traitement doit être envisagée chez les femmes qui peuvent devenir enceintes.

Si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte si ou prévoyez le devenir, demandez conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ultomiris contient du sodium

La dose maximale d'Ultomiris à 10 mg/mL administrée par voie i.v. sous forme de solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % contient 2,65 g de sodium par volume de 720 mL, quantité supérieure à la consommation quotidienne maximale de 2,3 g de sodium recommandée par Santé Canada. Vous devriez en prendre compte si vous suivez un régime alimentaire réduit en sodium.

La dose maximale d'Ultomiris à 100 mg/mL administrée par voie i.v. sous forme de solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % contient 0,18 g de sodium par volume de 72 mL, quantité inférieure à la consommation quotidienne maximale de 2,3 g de sodium recommandée par Santé Canada.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris des médicaments, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des médicaments issus de la médecine douce.

Comment prendre Ultomiris?

Votre médecin ou un autre professionnel vous administrera le traitement par Ultomiris en vous perfusant une solution diluée du flacon par l'intermédiaire d'une poche pour perfusion reliée à un tube inséré directement dans une de vos veines. Au début de vos traitements, on recommande que la période du début du traitement, qu'on appelle phase d'attaque, dure 2 semaines; celle-ci sera suivie d'une phase d'entretien. Votre médecin établira les doses à administrer en fonction de votre poids corporel, de la manière illustrée dans le tableau 1. Deux semaines après la dose d'attaque, vous recevrez Ultomiris une fois toutes les 8 semaines.

Si vous receviez Soliris avant de recevoir Ultomiris, la dose d'attaque doit être administrée 2 semaines après la dernière perfusion de Soliris. La perfusion durera environ 2 heures.

Enfants :

Les enfants qui pèsent ≥ 40 kg sont traités selon les recommandations posologiques pour les adultes. Le tableau 1 présente la recommandation posologique établie en fonction du poids et l'intervalle posologique pour les enfants de moins de 40 kg, les doses d'entretien commençant 2 semaines après l'administration de la dose d'attaque.

Tableau 1 : Schéma posologique d'Ultomiris établi en fonction du poids

Intervalle de poids	Dose d'attaque (mg)	Dose d'entretien (mg)	Intervalle posologique
----------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------

corporel (kg)			
≥ 5 à < 10*	600	300	Toutes les 4 semaines
≥ 10 à < 20*	600	600	Toutes les 4 semaines
≥ 20 à < 30*	900	2 100	Toutes les 8 semaines
≥ 30 à < 40*	1 200	2 700	Toutes les 8 semaines
≥ 40 à < 60	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
≥ 60 à < 100	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
≥ 100	3 000	3 600	Toutes les 8 semaines

* Indications pour l'HPN et le SHUa seulement.

La PP ou l'EP (plasmaphérèse ou échange plasmatique, ou perfusion de plasma frais congelé) ou les immunoglobulins administrées par voie intraveineuse (IgIV) pourraient réduire les taux sériques d'Ultomiris.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'Ultomiris, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'assister à un rendez-vous, veuillez immédiatement communiquer avec votre médecin pour obtenir des conseils et consulter la section ci-dessous, intitulée *Si vous cessez de recevoir Ultomiris*.

Si vous cessez de recevoir Ultomiris contre :

l'HPN

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Ultomiris pourrait provoquer le retour des symptômes de votre HPN, mais à un degré d'intensité plus élevé. Votre médecin discutera des effets secondaires possibles et vous en expliquera les risques. Votre médecin voudra vous surveiller étroitement pendant au moins 16 semaines.

Les risques liés à l'arrêt d'Ultomiris comprennent une intensification de la destruction de vos globules rouges pouvant entraîner ce qui suit :

- Une diminution importante de votre nombre de globules rouges (anémie);
- De la confusion ou un changement dans votre niveau de vigilance;
- Une douleur à la poitrine, ou angine;
- L'augmentation de votre taux sérique de créatinine (problèmes de reins); ou
- Une thrombose (caillot de sang).

le SHUa

Si vous êtes atteint de SHUa, votre médecin devra vous surveiller étroitement pendant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement, afin de détecter tout signe d'aggravation de la maladie, des problèmes liés à un type de coagulation anormale ou la dégradation de vos globules rouges, problème qu'on appelle « microangiopathie thrombotique » (MAT). Les symptômes ou les problèmes pouvant survenir en association avec la MAT peuvent comprendre ce qui suit :

- confusion ou perte de conscience

- crises épileptiques
- douleur à la poitrine (angine)
- difficulté à respirer
- formation de caillots de sang ou AVC

le gMG

L'interruption ou l'arrêt du traitement par Ultomiris peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes de la gMG. Discutez avec votre médecin de la prise en charge de votre gMG avant d'arrêter de prendre Ultomiris. Ils discuteront avec vous des effets secondaires possibles et des risques liés à l'interruption ou à l'arrêt du traitement par Ultomiris.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Ultomiris?

En prenant Ultomiris, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'effet secondaire le plus grave est l'infection/septicémie à méningocoques.

Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes d'une infection à méningocoques, vous devez immédiatement en informer votre médecin. Les symptômes sont énumérés dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et votre carte de sécurité du patient.

Les infections des voies respiratoires supérieures et les maux de tête sont les effets secondaires les plus courants chez les adultes atteints d'HPN qui reçoivent un traitement par Ultomiris.

La douleur abdominale et le rhume sont les effets secondaires les plus courants chez les enfants atteints d'HPN qui reçoivent Ultomiris.

Les infections des voies respiratoires supérieures, le rhume et les maux de tête sont les effets secondaires les plus courants d'Ultomiris chez les patients atteints de SHUa.

Les effets secondaires les plus courants chez les personnes atteintes d'une gMG qui sont traitées par Ultomiris sont la diarrhée et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Rhume (rhinopharyngite)	x		
Diarrhée	x		
Fatigue	x		
Maux de tête	x		

Nausées	X		
Infection des voies respiratoires supérieures	X		
COURANTS			
Douleur abdominale	X		
Maux de dos	X		
Étourdissements	X		
Fatigue	X		
Fièvre		X	
Urticaire	X		
Syndrome pseudogrippal		X	
Démangeaisons	X		
Douleur articulaire	X		
Douleur musculaire	X		
Spasmes musculaires	X		
Nausées	X		
Prurit	X		
Éruptions cutanées	X		
Maux d'estomac	X		
Vomissements	X		
Faiblesse	X		
PEU COURANTS			
Réaction anaphylactique ^a		X	X
Frissons		X	
Infection à gonocoques ^b		X	
Hypersensibilité ^c		X	
Infections à méningocoques		X	X
Septicémie méningococcique		X	X

^a Estimations provenant de la surveillance postcommercialisation.

^b Infection à gonocoques, y compris cas d'infection diffuse à gonocoques.

^c « Hypersensibilité », qui est un terme collectif désignant l'hypersensibilité à un médicament ayant une cause liée, est aussi un terme privilégié.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Ne pas utiliser ce médicament après sa date de péremption, qui est indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois donné.

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver Ultomiris dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, Ultomiris à 100 mg/mL doit être utilisé dans les 24 heures s'il est réfrigéré ou dans les 4 heures s'il est conservé à la température ambiante.

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, Ultomiris à 10 mg/mL doit être utilisé dans les 24 heures s'il est réfrigéré ou dans les 6 heures s'il est conservé à la température ambiante.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Ultomiris :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html) (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant à www.alexion.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-765-4747.

Alexion Pharma GmbH a mis sur pied un registre d'HPN et de SHUa en vue de continuer de surveiller et d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Ultomiris. Veuillez en parler à votre médecin si la participation à l'étude vous intéresse. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les registres d'HPN, veuillez envoyer un courriel à medinfo.ca@alexion.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Dernière révision : 06-JAN-2023