

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

**PR**ULTOMIRIS<sup>MD</sup>

**Ravulizumab pour injection**

Solution concentrée pour perfusion à 10 mg/mL

Immunosuppresseur sélectif

Alexion Pharma GmbH  
Giesshübelstrasse 30  
CH-8045 Zurich, Suisse

Date d'approbation initiale : 28 août 2019  
Date de révision : 22 sept 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252228

## TABLEAU DES MATIÈRES

<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET DE PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET emballage.....</b>	<b>8</b>
<b>Description.....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement .....	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.4 Interactions médicament-médicament .....	14
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1 Mode d'action .....	14
10.2 Pharmacodynamie .....	14
10.3 Pharmacocinétique .....	14
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET traitement .....</b>	<b>16</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>16</b>
<b>PARTIE II : information SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>17</b>
<b>13 information PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>17</b>

<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>18</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études.....	18
14.2	Résultats de l'étude .....	23
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>25</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b> .....	<b>27</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ULTOMIRIS<sup>MD</sup> (ravulizumab pour injection) est indiqué pour le traitement d'adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (de 0 à < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ULTOMIRIS dans le traitement de l'HPN chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** ULTOMIRIS peut être administré à des patients atteints d'HPN qui ont 65 ans ou plus. Rien n'indique que quelque précaution particulière doive être prise 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'instaurez pas un traitement par ULTOMIRIS chez des patients présentant une infection à *Neisseria meningitidis* non résolue.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET DE 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 8, 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

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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 de 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.

Le schéma posologique recommandé pour les adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'HPN consiste en une dose d'attaque suivie d'un schéma d'entretien, tous deux administrés au moyen d'une perfusion intraveineuse. Les doses à administrer doivent être établies en fonction du poids corporel du patient, de la manière indiquée dans le tableau 1. Deux semaines après l'administration de la dose d'attaque, les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 8 semaines. 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<sup>MD</sup> 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 sont administrées une fois toutes les 8 semaines 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)
≥ 40 à < 60	2 400	3 000
≥ 60 à < 100	2 700	3 300
≥ 100	3 000	3 600

L'HPN est une maladie chronique contre laquelle un traitement à vie par ULTOMIRIS est recommandé. (Voir la section 8, intitulée *Mises en garde et précautions, Interruption du traitement*)

### 4.3 Reconstitution

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

Il faut diluer ULTOMIRIS 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 4.1, intitulée *Posologie 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 quelque 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 5 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.

**Tableau 2 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'attaque**

Intervalle de poids corporel (kg) <sup>a</sup>	Dose d'attaque (mg)	Volume d'ULTOMIRIS (mL)	Volume du diluant de NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion Minutes (heures)
≥ 40 à < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 à < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

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

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

**Tableau 3 : Tableau de référence sur l'administration de la dose d'entretien**

Intervalle de poids corporel (kg) <sup>a</sup>	Dose d'entretien (mg)	Volume d'ULTOMIRIS (mL)	Volume du diluant de NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume total (mL)	Durée minimale de la perfusion Minutes (heures)
≥ 40 à < 60	3 000	300	300	600	140 (2,4)
≥ 60 à < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

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

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

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

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 de quelque source de chaleur 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.

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux. 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 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.

#### 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

Aucun cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à présent.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique, concentration, composition	Ingrédients non médicinaux
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.

Un 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

### Infections à méningocoques graves

Vu le mode d'action d'ULTOMIRIS, son utilisation augmente la vulnérabilité du patient aux infections/à une septicémie à méningocoques (*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 ne suffit pas nécessairement à 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, y compris l'HPN, peuvent subir une intensification des signes et symptômes de leur maladie sous-jacente, telle que l'hémolyse. 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 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.

#### *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, certains patients atteints d'HPN ont présenté des réactions liées à la perfusion qui se sont révélées passagères et d'intensité légère (p. ex. lombalgie et baisse de la tension artérielle).

Ces réactions n'ont pas entraîné la nécessité d'arrêter le traitement par ULTOMIRIS. 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.

#### *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.

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.

#### *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 quelque précaution particulière doive 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 rénale ou hépatique. Rien n'indique qu'il faille procéder à des ajustements de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. (Voir la section 10.2, intitulée *Pharmacodynamie*)

#### *Interruption du traitement*

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.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été menée au sujet des effets d'ULTOMIRIS sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

### **Système immunitaire**

Un traitement par quelque protéine thérapeutique que ce soit pourrait induire une réponse immunitaire. Dans le cadre d'études menées auprès de patients atteints d'HPN (N = 261), seulement 1 (0,38 %) cas d'apparition d'un anticorps antimédicament en cours de traitement par ULTOMIRIS a été signalé. 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.

### **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 de la fertilité n'a été menée avec le ravulizumab. Aucune étude non clinique sur les effets toxiques liés à la reproduction menée chez des souris à l'aide d'une molécule murine de substitution (BB5.1) n'a permis de déceler un effet indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles traités. (Voir la section 16.4, intitulée *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 en raison d'un manque d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines. Menées chez des souris à l'aide de l'anticorps murin de substitution BB5.1, des études portant sur les effets toxiques liés à la reproduction et au développement ont évalué l'effet de l'inhibition de la protéine C5 sur le système reproducteur. Aucun effet toxique sur la reproduction et le développement clairement lié au médicament à l'étude n'a été observé dans le cadre de ces études (voir la section 16.4, intitulée *Effets toxiques liés à la reproduction et au développement*).

Les études menées chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain; par conséquent, 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 nombre de produits médicinaux et d'immunoglobulines sont sécrétés dans le lait maternel et qu'il est possible que des réactions indésirables graves se produisent chez des nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant une période pouvant aller jusqu'à 8 mois après le traitement.

Aucune étude non clinique portant sur les effets toxiques liés à la reproduction menée sur des souris à l'aide de la molécule murine de substitution appelée BB5.1 n'a permis de déceler un effet indésirable chez les souriceaux allaités de femelles traitées. Cependant, les études menées chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain (voir la section 16.4, intitulée *Effets toxiques liés à la reproduction et au développement*).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (de 0 à < 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'ULTOMIRIS dans le traitement de l'HPN 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 qui ont 65 ans ou plus. Rien n'indique que quelque précaution particulière doive être prise pour traiter une population de personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les maux de tête étaient l'effet indésirable le plus courant au médicament. Les effets indésirables les plus graves chez les patients participant à des essais cliniques étaient 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 il faut leur conseiller d'obtenir immédiatement des soins médicaux.

### 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.

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

Classe de systèmes-organes, terme	Tous les patients		Tous les patients	
	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 tissus				
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)	101	57 (26,0)	98
Étourdissements	12 (5,4)	12	14 (6,4)	18
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
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

## 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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

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.

ULTOMIRIS peut être administré à des patients atteints d'HPN qui sont traités par des médicaments concomitants contre l'anémie aplasique, y compris des traitements immunosuppresseurs.

## 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 du complément terminal [C5b-9]) et prévenant la production du complexe C5b9 du complément terminal.

Chez les patients atteints d'HPN, ULTOMIRIS inhibe l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément terminal.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

L'ampleur et la durée de la réponse pharmacodynamique chez les patients atteints d'HPN étaient fonction de l'exposition à ULTOMIRIS. 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. Cette inhibition complète du complément terminal à la suite du traitement par ULTOMIRIS a permis de normaliser (ou de presque normaliser) le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément et de maintenir la normalisation du taux de LDH chez les patients ayant déjà reçu un traitement par Soliris (éculizumab).

### 10.3 Pharmacocinétique

À la suite de l'administration intraveineuse (i.v.) de 200 à 5 400 mg de ravulizumab, les

paramètres pharmacocinétiques de ce médicament augmentent proportionnellement.

Le tableau 6 présente la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) de ravulizumab et la concentration à la fin de l'intervalle posologique ( $C_{min}$ ) chez des patients atteints d'HPN qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur du complément et des patients qui ont reçu un traitement antérieur par Soliris selon le schéma posologique d'ULTOMIRIS recommandé en fonction du poids corporel.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques d'ULTOMIRIS après la dose d'attaque et la dernière dose d'entretien administrées à des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément (étude ALXN1210-PNH-301) et à des patients atteints d'HPN ayant reçu un traitement antérieur par Soliris (étude ALXN1210-PNH-302)**

Paramètre Pharmacocinétique	Période d'administration du traitement	Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du		Patients ayant reçu un traitement antérieur par	
		n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])	n	Moyenne ± É.-T. (CV [%])
$C_{max}$ (µg/mL)	DA	125	771,4 ± 165,9 (21,5)	95	842,9 ± 203,5 (24,1)
	Dernière DE	124	1 378,5 ± 275,9	95	1 386,3 ± 268,4 (19,4)
$C_{min}$ (µg/mL)	DA	125	391,2 ± 136,8 (35,0)	96	405,4 ± 121,2 (29,9)
	Dernière DE	124	472,7 ± 157,9 (33,4)	95	500,8 ± 143,2 (28,6)

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

**Distribution** : Le volume de distribution moyen (É.-T.) à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'HPN recevant le schéma posologique étudié, qui est établi en fonction du poids corporel, était de 5,34 (0,92) L.

**Élimination** : Les valeurs moyennes (É.-T.) de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance du ravulizumab chez les patients atteints d'HPN sont de 49,7 (8,9) jours et de 0,00332 (0,000941) L/h, respectivement.

### 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 en fonction du sexe, de l'âge (de 18 à 83 ans), de la race, d'une insuffisance rénale légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique. Aucun patient présentant une insuffisance rénale grave n'a été inscrit aux études portant sur le traitement de l'HPN 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.

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

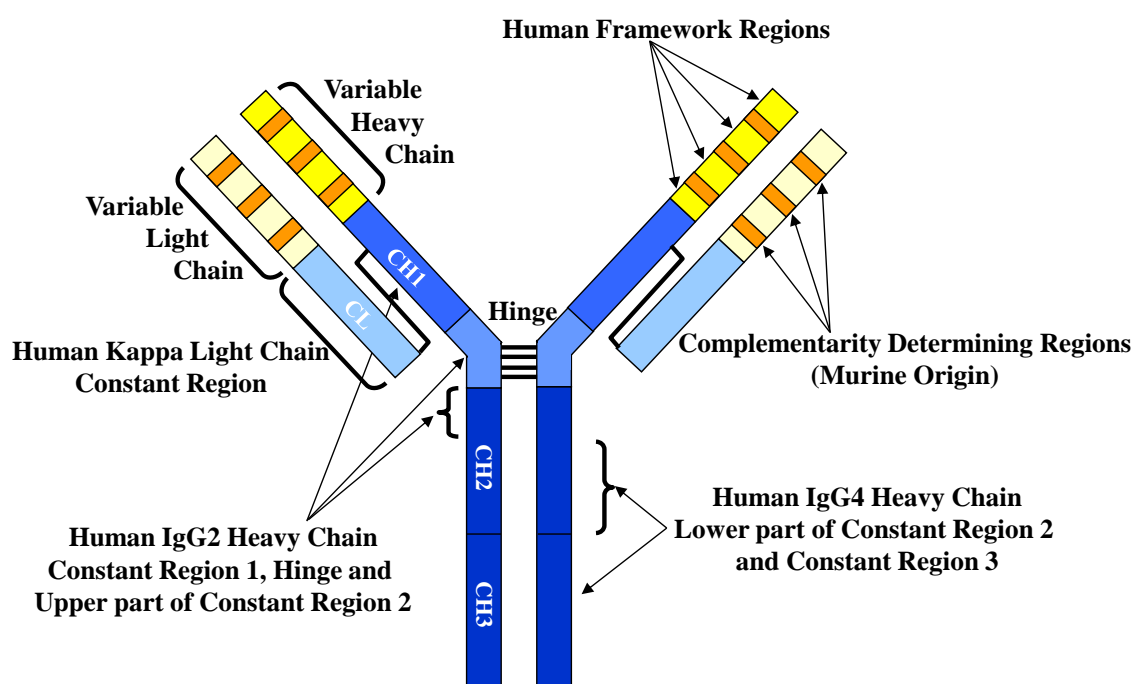
#### Substance médicamenteuse

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 :  $C_{6\ 542}H_{10\ 072}N_{1\ 704}O_{2\ 106}S_{48}$

Formule moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

La substance médicamenteuse appelée ravulizumab est un anticorps IgG2/4 kappa humanisé. Le tableau 7 énumère les propriétés physicochimiques générales de la substance médicamenteuse appelée ravulizumab.

**Tableau 7 : Propriétés physicochimiques du ravulizumab**

Propriété	Résultat
Nombre d'acides aminés de la chaîne lourde <sup>a</sup>	448
Nombre d'acides aminés de la chaîne légère <sup>a</sup>	226
Poids moléculaire théorique <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	1,479 UA (mg/mL) <sup>-1</sup> (cm) <sup>-1</sup>

<sup>a</sup> L'anticorps est composé de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 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 PNH-301 et l'étude PNH-302. L'étude 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 4.1, 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 8 ci-dessous présente un résumé des principales caractéristiques méthodologiques des études et des données démographiques des patients de chaque étude :

**Tableau 8 : Résumé des données démographiques des adultes atteints d'HPN ayant participé aux essais cliniques**

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen <sup>b</sup> (intervalle)	Sexe n (%)
ALXN-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 <sup>a</sup> ; Dose d'attaque au jour 1, suivie d'une dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines par la suite; <u>Soliris</u>	<u>ULTOMIRIS</u> n = 125	<u>ULTOMIRIS</u> 44,8 (18-83)	<u>ULTOMIRIS</u> Hommes 65 (52) Femmes 60 (48)
		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; Perfusion intraveineuse; 26 semaines	<u>Soliris</u> n = 121	<u>Soliris</u> 45 (18-86)	<u>Soliris</u> Hommes 69 (57) Femmes 52 (43)
			Total n = 246		

ALXN- 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>	<u>ULTOMIRIS</u>	<u>ULTOMIRIS</u>	<u>ULTOMIRIS</u>
		En fonction du poids <sup>a</sup> ;	n = 97	Moyen : 46,6 ans (18-79)	Hommes 50 (51,5) Femmes 47 (48,5)
		Dose d'attaque au jour 1, suivie d'une dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines par la suite;	<u>Soliris</u>	<u>Soliris</u>	<u>Soliris</u>
		<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)	n = 98	Moyen : 48,8 ans (23-77)	Hommes 48 (49) Femmes 50 (51)
	Total n = 195				

<sup>A</sup> Voir la section 4.1, intitulée *Posologie recommandée et modification posologique*.

<sup>b</sup> 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

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

**Tableau 9 : 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 <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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-huit 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 hémoglobulinurie (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 10 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inscrits à l'étude qui avaient déjà reçu Soliris.

**Tableau 10 : 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 <sup>a</sup>	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)

<sup>a</sup>EVIM = événement vasculaire indésirable majeur

## 14.2 Résultats de l'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 11 : 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 %)
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)
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)
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 12 : 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.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

La réactivité tissulaire croisée d'ULTOMIRIS a été étudiée en évaluant la liaison à un ensemble de tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans l'ensemble des tissus humains examinés dans le cadre de cette étude correspond aux rapports publiés concernant l'expression de C5. Aucune réactivité tissulaire croisée inattendue n'a été observée.

Une étude de 26 semaines portant sur la toxicité de doses répétées a été menée chez des souris à l'aide de BB5.1, un anticorps de substitution dirigé contre la protéine C5 murine. Le traitement n'a influé sur aucun paramètre de toxicité étudié. 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.

### 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**

Aucune étude portant sur les effets toxiques liés à la reproduction et au développement des 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, un anticorps murin de substitution qui inhibe le complément. Aucun effet indésirable ou lié au traitement n'a été observé dans le cadre des études portant sur les effets toxiques liés à la reproduction et au développement chez des souris, qui ont été menées à l'aide d'un anticorps murin de substitution. Lorsque l'exposition de la mère à l'anticorps avait lieu pendant l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas d'hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants nés de mères exposées à une dose élevée d'anticorps; toutefois, ces observations n'étaient pas clairement liées au médicament à l'étude.

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

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**ULTOMIRIS<sup>MD</sup>  
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 estimer que vous devez faire l'objet de mesures de prévention supplémentaires contre 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 à méningocoques/septicémie. 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?**

ULTOMIRIS est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), un certain type de maladie touchant le système sanguin. 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.

### **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, qu'elle inhibe. Cela entraîne de l'inflammation et empêche ainsi les systèmes d'attaquer et de détruire les cellules sanguines vulnérables.

### **Quels sont les ingrédients dans ULTOMIRIS?**

Ingrédient médicamenteux : Ravulizumab

Ingrédients non médicamenteux : 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 :**

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

### **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

Ce produit médicamenteux contient 265 mg de chlorure de sodium par flacon. Vous devriez en prendre compte si vous suivez un régime alimentaire réduit en sodium.

**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.

#### **Dose habituelle :**

**Tableau 1 : Schéma posologique d'ULTOMIRIS en fonction du poids**

<b>Intervalle de poids corporel (kg)</b>	<b>Dose d'attaque (mg)</b>	<b>Dose d'entretien (mg)</b>
≥ 40 à < 60	2 400	3 000
≥ 60 à < 100	2 700	3 300
≥ 100	3 000	3 600

**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**

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).

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.

Les effets secondaires les plus courants chez les personnes atteintes d'HPN qui sont traités par ULTOMIRIS sont les maux de tête.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
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	
<b>TRÈS COURANTS</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	x		
Rhume	x		
Maux de tête		x	
<b>COURANTS</b>			
Étourdissements	x		
Vomissements	x		
Diarrhée	x		

Nausées	x		
Douleur abdominale	x		
Dyspepsie	x		
Éruptions cutanées	x		
Prurit	x		
Maux de dos	x		
Douleur articulaire	x		
Douleur musculaire	x		
Spasmes musculaires	x		
Fièvre		x	
Syndrome pseudogrippal		x	
Fatigue	x		
Frissons		x	
Sensation de fatigue	x		
<b>RARES</b>			
Infections à méningocoques		x	
Septicémie méningococcique		x	

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 %, le produit 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](http://www.alexion.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-765-4747.

Alexion Pharma GmbH a mis sur pied un registre de l'HPP 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 le registre de l'HPP, veuillez envoyer un courriel à [medinfo.ca@alexion.com](mailto:medinfo.ca@alexion.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Dernière révision : 22-sept-2021