

SOLIRIS® (eculizumab)

(42 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 0,7 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

42 cas au total, dont 3 indications principales identifiées hors référentiel représentant 62 % des indications hors référentiels de la spécialité (Source données CAQES 2017)

Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la DCI concernée est de 8 % (données OPALE)

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CAQES renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016

	2017	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	6199	5468
Nb cas pour Soliris®	42 (0,7 %)	28 (0,5%)

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Glomérulopathie C3 en deuxième ligne	IdD	C	<p>Le Quintrec 2018 Une série française rétrospective de 26 cas dont 13 enfants ou adolescents a montré après un traitement de 14 mois <u>une réponse clinique globale chez 6 patients (23%) une réponse clinique partielle sur 6 cas (23%) et pas de réponse dans 14 cas (54%).</u> Les patients les mieux répondeurs sont ceux qui avaient un taux de filtration glomérulaire plus faible, une évolution progressive plus rapide de la maladie et plus de prolifération extracapillaire de la biopsie rénale.</p> <p>C Lebreton 2017 Une série de 4 cas pédiatriques a montré <u>sur 3 cas une normalisation de la protéinurie entre 1 et 7 mois avec une récurrence lors de l'arrêt du traitement qui s'est normalisée après réintroduction. Le 4^{ème} cas après arrêt pour réactivations virales diverses une fois réintroduit a vu sa protéinurie modérément diminuée.</u></p>		10/6	<p>390 000 € <i>900 mg par semaine pendant 4 semaines suivie de 1200 mg une semaine sur 2 chez l'adulte (ajustement au poids chez l'enfant et l'adolescent)</i></p> <p><i>900 mg toutes les 2 semaines</i></p>

		C	Le Quintrec 2015 Une série de 3 cas adultes a montré <u>une amélioration significative des fonctions rénales avec un taux de filtration glomérulaire augmenté ainsi qu'avec une rémission du syndrome néphrotique pour 2 patients avec amélioration dès la première semaine de traitement.</u>			900 mg 4 semaines puis 1200 mg toutes les 2 semaines
Microangiopathie thrombotique (MAT) après greffe rénale en deuxième ligne de traitement	IdD	C	Canaud 2013 Une série française de 3 cas avec MAT post transplantation due à la récurrence d'un syndrome néphropathique des antiphospholipides (SNAP) a montré après traitement <u>une amélioration rapide (1-3 mois) des fonctions du greffon dans les 3 cas et une amélioration des lésions du greffon. Aucun des trois patients n'a eu de réapparition de MAT après arrêt du traitement. Par contre, le traitement n'a pas pu prévenir le développement des changements vasculaires chroniques du SNAP.</u>		8/0	405 600 € 1200 mg une fois puis 900 mg pendant 4 semaines et 1200 mg toutes les 2 semaines Ensuite pendant 12 mois.
		C	Ikeda 2016 Une série de 2 cas de MAT post greffe sans étiologie connue a montré <u>que les fonctions rénales se sont améliorées immédiatement.</u> Il est suggéré par les auteurs que le bénéfice est augmenté plus le diagnostic d'échec à la plasmaphérese se fait tôt.			39 000-251 000 € 1er cas : 600 mg J6 et J13 puis 600mg une fois par mois pendant 3 mois 2e cas 900 mg J3 puis 900 mg J10 J17 J24 j38 puis 1200 mg toutes les 2 semaines J45 J59 J73

Prévention récidive syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa) post transplantation	IdD	C	<p>De Andrade 2017 Une étude prospective de cohorte sur 7 cas de greffés rénaux dont 2 cas en prévention de récidive de SHUa en traitement chronique a montré que <u>un patient a eu un e MAT récidivante après 4 mo is et l'autre patient est resté asymptomatique après 16 mois de surveillance</u></p>	<i>Indication AMM : SHU atypique de l'adulte et de l'enfant</i>	8/0	<p>206 000-581 000 € 600 mg le jour de l'intervention avant reperfusion puis 900 mg après 24h, puis 1200 mg après une semaine et pendant 3 semaines (phase d'induction) et 1200 mg tous les 15 jours en phase de maintenance</p>
		C	<p>Levi 2017 Une série de cas sur 12 patients greffés rénaux dont 10 cas en prophylaxie de récidive de SHUa. <u>Aucun patient n'a pas montré de récidive de MAT au niveau biologique. Par contre le traitement n'empêche pas l'apparition de glomérulonéphrite C3 (1 cas) ni le rejet de greffon médié par anticorps (3 cas dont 1 patient a perdu son greffon).</u></p>			<p>1200 mg JO puis 900 mg J1 et toutes les semaines pendant 4 semaines, puis 1200 mg en maintenance</p>

			<p>L'arrêt du traitement chronique est individualisé chez chaque patient en fonction des données cliniques et génétiques.</p>		<p>toutes les deux semaines</p>
		C	<p>Zuber 2012 Une étude française multicentrique rétrospective sur 22 cas dont 9 cas en prophylaxie de récurrence de SHUa a montré <u>sur un suivi de 14,5 mois pour 8 cas, une absence de récurrence post-transplantation et pour 1 cas une thrombose artérielle précoce du greffon.</u></p>		<p>Posologie individualisée pour chaque patient</p>
		C	<p>Camistol 2015 (CE) Un consensus espagnol recommande la prophylaxie comme première option pour les patients transplantés rénaux à risque haut ou modéré <u>(caractéristiques génétiques comme certaines mutations, immunologiques et une récurrence précédente de SHUa) en particulier chez ceux ayant une insuffisance rénale chronique terminale ayant reçu un greffon d'un donneur vivant ou de cadavre. Il précise que l'éculizumab prévient bien le processus de MAT et est associé à une amélioration au long terme significative des fonctions rénales et hématologiques.</u></p>		
		C	<p>Loirat 2016 (CE) Un consensus international pédiatrique mentionne que chez les patients transplantés rénaux à haut risque de récurrence précise que l'arrêt du traitement après la période risque maximale qui est d'un an n'est plus d'actualité et qu'il ne faut pas donner de limite de la prophylaxie qui dépend de chaque patient et de ses risques mutationnels en particulier.</p>		

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 13 €)

2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Glomérulopathie C3

Le Quintrec M et al. Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. **Am J Kidney Dis** **2018** ; 72 (1) : 84-92

Lebreton C et al. C3 glomerulopathy and eculizumab : a report on four paediatric cases. **Pediatr Nephrol** **2017** ; 32 :1023-8

Le Quintrec M et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. **Am J Kidney Dis** **2015** ; 65(3) :484-9

Microangiopathie thrombotique post greffe rénale

Ikeda T et al. Two cases of kidney transplantation-associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. **Nephrology** **2013** ; 21 :35-40

Canaud G et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. **Am J Transplant** **2013** ; 13 :2179-85

Prévention récidive SHU post greffe

De Andrade L G M et al. Long-term outcomes of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. **PLOS one**2017 ; 12(11) : e0188155 14 novembre 14 pages

Levi C et al. Midterm outcomes of 12 renal transplant recipients treated with eculizumab to prevent atypical hemolytic syndrome recurrence. **Transplantation** 2017 ; 101(12) : 2924-30

Zuber J et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremi syndrome recurrence in renal transplantation. **Am J Transplant** 2012 ;12 :3337-54

Campistol J M et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome : Diagnosis and treatment. A consensus document. **Nefrologia** 2015 ; 35(5) :421- 44

Loirat C et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. **Pediatr Nephrol** 2016 ; 31 : 15-39