

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ECULIZUMAB

Nom commercial :

SOLIRIS® et BIOSIMILAIRES
(BEKEMV®, EPYSQLI®)

OMEDIT IDF 2023

Version : 27

Création : Janvier 2009
Révision : **Novembre 2023**

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

EMA/EPAR Soliris® ; Bekemv® ; Epysqli®

INDICATIONS AMM

- Traitement de l'**Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)** chez l'adulte et l'enfant
Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie indépendamment des antécédents de transfusions.

AMM européenne	■ Soliris® : 20/06/2007 (adulte ayant des antécédents de transfusion); 29/04/2013 (extension d'AMM chez l'enfant) ; 30/03/2015 (extension d'AMM : « patients présentant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents de transfusion »)
	■ Biosimilaires : Bekemv® : 19/04/2023 Epysqli® : 26/05/2023
Avis HAS/CT	■ Soliris® : 24/10/2007 ■ Biosimilaires : Bekemv® : - Epysqli® : -
Agrément aux collectivités	■ Soliris® : 19/12/2007 ■ Biosimilaires : Bekemv® : JO 22/09/2023 Epysqli® : JO 31/10/2023
Inscription liste en sus	■ Soliris® : 19/12/2007 ■ Biosimilaires : uniquement chez l'adulte et l'enfant ayant un antécédent de transfusion pour le traitement des patients atteints d'HPN Bekemv® : JO 22/09/2023 Epysqli® : JO 31/10/2023

Soliris® : **SMR important// ASMR II (importante)** par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.

Pertinence scientifique :

* **Étude M07-005 (enfants)** : 7 enfants avec HPN (poids médian = 57,2 kg ; âge = 11 à 17 ans, posologie recommandée chez les enfants) = réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH ; diminution significative ou élimination du besoin en transfusion sanguine ; tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement chez ces patients apparaît cohérente avec celle observée chez les adultes inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002).

* **2 phases III (adultes)** : 1 non comparative de 52 semaines (SHEPHERD- C04-002, objectif principal : évaluation de la tolérance à long terme), l'autre versus placebo de 26 semaines (TRIUMPH- C04-001)), avec phase d'extension de 104 semaines en ouvert.

*1 phase II, non comparative, de 12 semaines avec des phases d'extension de 52 et 104 semaines.

* **Revue Cochrane 2014 : principales conclusions (Essai Triumph 2006)/ efficacité clinique et tolérance :**

→ **Preuves limitées** dans le traitement de l'HPN (faible effectif et risque important de biais).

→ Aucune issue fatale dans cet essai mais **aucune information par rapport** aux événements thrombotiques non fatals, à l'évolution vers le syndrome myélodysplasique et vers la LAM, au développement et à la récurrence de l'anémie aplasique.

→ **Données de tolérance imprécises** : dans cette indication, l'eculizumab ne **peut être ni recommandé ni rejeté**, dans l'attente de nouveaux résultats d'un nouvel **essai clinique de haute qualité**.

* **Résultats du registre HPN (M07-001)** observationnel, non interventionnel évaluant l'efficacité de Soliris en cas d'HPN sans antécédents transfusionnels de culots globulaires : réduction de l'hémolyse et des

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

symptômes associés ; à 6 mois, les patients sans antécédent transfusionnel de culots globulaires et traités avaient des taux de LDH significativement réduits par rapport à l'inclusion ; améliorations cliniques significatives du score FACIT-Fatigue chez 74% des patients traités.

* **Revue** sur la pathophysiologie, le diagnostic et le traitement de l'HPN (Devalet B-2015)

* **PNDS relatif aux Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles** (version 01/03/2023 – Centre de référence Aplasie Médullaire, MaRIH). « *Les indications à débiter un traitement spécifique (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :*

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,
- une thrombose artérielle ou veineuse
- un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant »

Etude SHEPHERD: Schubert J (2008), Brodsky RA (2008) ; étude TRIUMPH : Hillmen P, 2006 ; extension : Hillmen P et al (2007) ; Phase II : Hillmen P et al (2004) ; Martí-Carvajal AJ et al, 2014 (Cochrane), Devalet B (2015)

- Traitement du **Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa)** chez l'adulte et l'enfant

AMM européenne

■ **Soliris®** : 24/11/2011

Avis HAS/CT

■ **Soliris®** : 19/09/2012 ; 22/03/2023 (réévaluation)

Agrément aux collectivités

■ **Soliris®** : Inscription d'office¹ (JO 19/12/2007)

Inscription liste en sus

■ **Soliris®** : Inscription d'office (JO 19/12/2007)

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de **première intention**. Pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse. Au vu des données disponibles portant sur un nombre restreint de patients, il est attendu un impact modéré en termes de morbidité (asthénie, atteinte rénale) par rapport aux traitements disponibles (échanges plasmatiques, transfusions de plasma frais congelés). Données à long terme insuffisantes pour déterminer l'impact en termes de complications multi-viscérales et de mortalité. Impact en termes de qualité de vie difficilement appréciable à partir des données présentées.

ASMR II (importante) par rapport à la prise en charge habituelle du SHU atypique. Données cliniques complémentaires nécessaires pour mieux définir la population qui pourrait bénéficier le plus de Soliris® en fonction de l'étiologie de la maladie, ainsi que des critères de suivi, d'arrêt ou de reprise du traitement. Les risques infectieux (méningite à *Neisseria meningitidis* en particulier) sont à prendre en compte dans la surveillance du traitement.

Pertinence scientifique : Efficacité évaluée au cours de 2 phases II, prospectives, contrôlées, non randomisées (C08-002A/B et C08-003A/B) incluant 37 patients et 1 étude **rétrospective** portant sur 30 patients adultes, adolescents et enfants (C09-001r).

*Étude **C08-002A/B** : 17 patients, stade précoce du SHUa avec MAT, numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/l$ et **résistantes** à la plasmathérapie. **Critère principal d'évaluation : évolution des plaquettes** par rapport à l'inclusion dans l'étude. *Une augmentation des plaquettes par rapport à l'inclusion (normalisation chez 82 % des patients) et une amélioration de la fonction rénale (DFGe) ont été observées après la mise sous Soliris®*

*Étude **C08-003A/B** : 20 patients avec SHUa évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et sensible à la plasmathérapie utilisée de façon chronique. **Critère principal d'évaluation : absence de signe de MAT.** *Sur le critère principal, 80 % des patients ont présenté une amélioration (délai médian : 12 semaines).* Pendant le traitement, aucun des patients n'a nécessité une nouvelle dialyse et la fonction rénale (DFGe médian) a été améliorée.

La durée de traitement dans les 2 études prospectives était de **26 semaines** (1 étude d'extension à long terme, en ouvert, est en cours). Tous les patients inclus dans les 2 études prospectives avaient un **taux d'ADAMTS-**

¹ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

13 > 5 %. Dans les 2 études, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont **montré une réponse équivalente** au traitement par Soliris®.

***Phase II C10-004** : 41 **adultes** avec signes de MAT traités pendant au **minimum 26 semaines**. Après 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique (durée médiane de traitement = **50 semaines**). *Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées* après la mise sous Soliris®. Réduction des signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquettes entre l'inclusion et la 26ème semaine. **Fonction rénale améliorée** lors du traitement. 20 des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'entrée dans l'étude ont pu arrêter la dialyse pendant le traitement. *Étude **C09-001r** : 15 enfants (2 mois à 12 ans) traités. Chez les patients présentant des manifestations récentes et sévères de la MAT avant mise sous traitement, contrôle de la MAT et amélioration de la fonction rénale.

LEGENDRE 2013 : l'écuzumab, inhibiteur de la voie terminale du complément, est associé à une amélioration significative de la fonction rénale.

* 22 patients (5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement dans **la phase II C10-003**. Les patients inclus dans C10-003 avaient un taux d'ADAMTS-13 au dessus de 5 %. 50 % des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. 10 patients ont reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant la mise sous Soliris®. Les patients de l'étude C10-003 ont été traités pendant au minimum 26 semaines. Après 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique (durée médiane du traitement 44 semaines).

Réduction de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients après la mise sous Soliris®. Soliris® a **réduit les signes de MAT médiée par le complément** comme le montre **l'augmentation du taux moyen de plaquettes** entre l'inclusion et la 26ème semaine. La fonction rénale, évaluée par le DFGe médian, a été améliorée lors du traitement par Soliris®. 9 des 11 patients qui nécessitaient un recours à la dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par Soliris®. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients. Dans l'étude C10-003, réponses au traitement similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H.

HAS/Avis de la transparence 26/06/2013 : **Réévaluation de la population cible** (20 à 40 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France).

La stratégie de prise en charge du SHU atypique est la suivante (cf. arbre décisionnel en annexe) :

* **Chez l'adulte** :

→ 1^{ère} poussée de SHU atypique avec un diagnostic « incertain » : échanges plasmatiques = traitement de 1^{ère} intention.

→ **Diagnostic certain** (histoire familiale, rechute de SHU, récurrence post-greffe de SHU) : ecuzumab = traitement de 1^{ère} ligne.

→ **Patients en attente de greffe avec un haut risque de récurrence post-greffe du SHU** : traitement préemptif par ecuzumab = recommandé.

→ **Si échec des échanges plasmatiques**, instauration d'un traitement par ecuzumab recommandé si après 5 jours d'échanges plasmatiques quotidiens : les plaquettes sont < 150 000/mm³ ou LDH > 2N ou baisse d'au moins 25 % du taux de créatinine non obtenue.

* **Chez l'enfant** : ecuzumab = traitement de 1^{ère} ligne.

La Commission de la transparence rappelle la **nécessité d'obtention de données supplémentaires** sur l'utilisation de Soliris® dans les SHU et sur les critères d'arrêt du traitement. Un **protocole d'étude post-inscription** soumis par le laboratoire Alexion est en cours d'évaluation par la HAS.

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

ARBRE DECISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE DU SHU ATYPIQUE
(d'après Zuber et al, 2012).

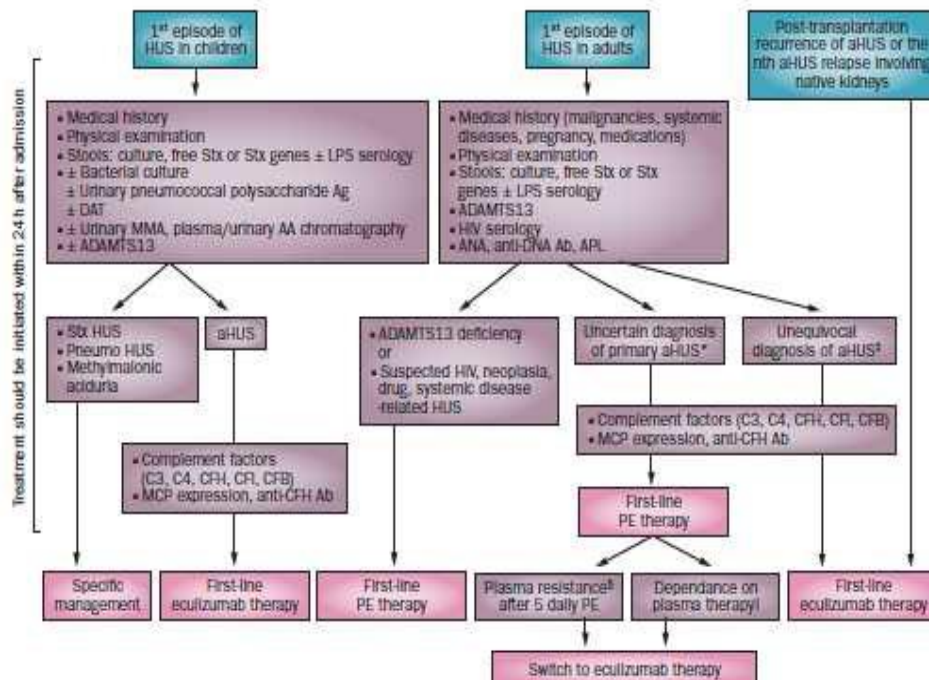


Figure 3 | Diagnostic algorithm and therapeutic options for aHUS. The main indications of eculizumab in patients with aHUS are depicted here. The treatment of a first aHUS episode is the most difficult situation, because several alternative diagnoses should be considered, especially in adults. However, the initiation of the treatment should not be delayed but should be based on rapid clinical judgement. The initial therapeutic option should later be re-evaluated in light of a complete aetiological work-up and the response to the treatment. *A firm diagnosis of primary aHUS requires awaiting the results of investigations for secondary causes, especially malignant and systemic diseases, or ADAMTS13 deficiency. †In particular, familial aHUS but also certain primary aHUS diagnoses based on physician judgement; first-line plasma exchange therapy remains, however, a suitable strategy as an alternative to eculizumab in these patients, depending on multiple factors including individual vascular access for plasma exchange, local accessibility to the immediate delivery of eculizumab, and the local availability of diagnostic assays. ‡The failure of five daily plasma exchanges to normalize platelet count or LDH level or to reduce creatinine level by at least 25%. §The relapse of aHUS during the weaning of plasma treatment. Abbreviations: AA, amino acid; Ab, antibodies; ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; ANA, antinuclear antibody; APL, antiphospholipid antibodies; C3, complement component 3, C4, complement component 4, CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFI, complement factor I; DAT, direct antiglobulin test; MCP membrane cofactor protein; MMA, methylmalonic acid; Pneumo, pneumococcal-related; LPS, lipopolysaccharides; PE, plasma exchange; Stx, Shiga-like toxin; U: urinary.

Dans le cadre des recommandations françaises sur la prise en charge du SHU atypique, **Zuber et al.** abordent les **possibles critères d'arrêt d'eculizumab et les questions non encore résolues.**

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

- ▶ CHMP variation assessment report (Type II variation EMEA/H/C/000791/II/0027, 22/09/2011)
- ▶ Haut conseil de santé publique 10/07/2014 : Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab.
- ▶ PNDS "Le Syndrome Hémolytique et Urémique" (Février 2021) sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH → L'eculizumab est positionné dans traitement dans le SHU atypique. Il s'agit du traitement de première intention du SHU atypique avec un pronostic fonctionnel rénal dépendant de la rapidité d'instauration du traitement. Les modalités d'administration de l'eculizumab (dose et rythme) sont décrites dans l'Annexe 7 du PNDS.
- ▶ Revue Cochrane 2021 relative au SHUa (Pugh et al)

- **Myasthénie acquise généralisée (MAG)** réfractaire chez l'adulte présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

AMM européenne	■ Soliris® : 14/08/2017 ; 24/07/2023 (extension à la population pédiatrique ≥6ans)
Avis HAS/CT	■ Soliris® : 27/06/2018 : pas de demande d'inscription par le laboratoire
Agrément aux collectivités	■ Soliris® : Non : pas de demande d'inscription par le laboratoire
Inscription liste en sus	■ Soliris® : Non : pas de demande d'inscription par le laboratoire

Pertinence scientifique :

Données de 139 patients inclus dans des études prospectives contrôlées (Phase 2 C08-001 (Howard et al. 2013) et phase 3 ECU-MG-301/REGAIN) et dans une étude d'extension en ouvert (ECU-MG-302).

- **Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)** chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente² de la maladie

AMM européenne	■ Soliris® : 26/08/2019	- <u>Uniquement</u> chez les patients en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). - PEC à réaliser dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM. Prescription
Avis HAS/CT	■ Soliris® : 16/09/2020	
Agrément aux collectivités	■ Soliris® : 04/08/2021	
Inscription liste en sus	■ Soliris® : 04/08/2021	

- **ASMR III, SMR important** dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes **ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie** (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) **ET en échec des traitements de fond immunosuppresseurs** (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).
- **SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.**

Pertinence scientifique :

Données de **143 patients** inclus dans une **étude contrôlée** (étude ECU-NMO-301) et de **119 patients** qui ont ensuite continués à être suivis dans une **étude d'extension en ouvert** (étude ECU-NMO-302).

Etude ECU-NMO-301 : phase **III multicentrique randomisée**, en **double aveugle**, évaluant **Soliris® contre placebo** chez des patients atteints de NMOSD.

Caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-NMO-301: patients atteints de NMOSD ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-AQP4, ayant eu au moins 2 poussées dans l'année ou au moins 3 poussées en 2 ans avec au moins une poussée au cours des 12 derniers mois précédant la sélection et un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 7. Ces patients ont été randomisés selon un rapport 2 :1 soit

² 2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

Soliris® (n = 96) ou le placebo (n = 47). Les patients pouvaient recevoir des immunosuppresseurs comme traitement de fond à dose stable pendant l'étude, à l'exception du rituximab et de la mitoxantrone.

Dans le programme de développement clinique de l'eculizumab dans la NMOSD, la **dose de Soliris®** chez les patients adultes était de **900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine 5 ± 2 jours, puis de 1 200 mg tous les 14 ± 2 jours** pendant la durée de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-NMO-301 était le **délai de la première poussée**, validé par un comité indépendant en aveugle par rapport au traitement. Comparé au placebo, il a été observé avec l'eculizumab un **effet significatif sur le délai de la première poussée** (réduction du risque relatif : 94 % ; hazard ratio : 0,058 ; p < 0,0001).

Comparé aux patients traités par le placebo, il a été observé, **en termes de Taux annualisés**, une **diminution des hospitalisations** (0,04 avec eculizumab versus 0,31 avec le placebo), une **diminution de l'administration de corticoïdes systémiques pour traiter les attaques** (0,07 avec eculizumab versus 0,42 avec le placebo) et une **diminution des traitements par échange plasmatique** (0,02 avec eculizumab versus 0,19 avec le placebo).

La répartition des modifications entre l'inclusion et la fin de l'étude pour les autres **critères d'évaluation secondaires** était **en faveur du traitement par eculizumab comparé au placebo**, pour tous les scores **d'évaluation du handicap neurologique** (scores EDSS [valeur p nominale = 0,0597] et mRs [valeur p nominale = 0,0154]), de la **mobilité** (score HAI [valeur p nominale = 0,0002]) et de la **qualité de vie** (EVA EQ-5D [valeur p nominale = 0,0309]) et pour les mesures de l'index EQ-5D [valeur p nominale = 0,0077].

Une **analyse intermédiaire** de l'étude ECU-NMO-302 montre une **réduction cliniquement significative du taux annualisé de poussées survenant pendant l'étude** (déterminées par le médecin traitant) **avec le traitement par eculizumab**, basée sur les modifications de la médiane (min, max) (-1,829 [-6,38, 1,63], p < 0,0001) par rapport au TAP historique (pendant les 24 mois précédant la sélection dans l'étude ECU-NMO-301).

► Pittock SJ et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019 May 3; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900866>)

► **HAS / PNDS : Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (03/2021) du Centre de référence Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle** (membre de la filière de santé maladies rares du système nerveux central BRAIN-TEAM). Aujourd'hui le traitement de la NMOSD chez l'enfant et l'adolescent est une pratique hors-AMM (chez l'adulte, seul l'eculizumab a une AMM).

« Les essais de phase III récemment publiés testant :

- l'eculizumab (étude de phase III publiée en 2019 démontre l'effet majeur d'un anti-C5 sur le contrôle des poussées (Pittock et al). Au vu de leur bonne tolérance chez l'adulte et dans d'autres pathologies pédiatriques (syndrome hémolytique et urémique atypique (Saida et al), greffe de moelle (Jodele et al), l'utilisation de ces nouvelles molécules, dans des formes sévères de NMOSD avec anticorps anti-AQP4 résistantes aux traitements classiques, peut être suggérée chez l'enfant);

- le satralizumab (2 essais de phase III publiés en 2019 affirment l'intérêt du satralizumab, par voie toutes les 2 puis 4 semaines dans le contrôle de la NMOSD chez des patients adultes ou enfants, seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur oral) ;

- le rituximab (étude de phase III publiée en 2020 menée sur un faible nombre de patients souligne l'effet bénéfique du rituximab sur la prévention des poussées) ;

- et l'inebilizumab (étude de phase III dans la NMOSD associée à des anticorps anti-AQP4 a mis en évidence l'efficacité du produit pour éviter les nouvelles poussées de la maladie)

vont redéfinir les stratégies de traitement qui prendront en compte outre la validité médicale et scientifique, la sécurité et la gestion des risques de traitements instaurés pour le long cours ».

► **HAS / PNDS relatif à la maladie (ou syndrome) de Sjögren.** « La NMOSD est associée dans près de 30 % des cas à des maladies auto-immunes (myasthénie, lupus, SSj). Lors d'une présentation de type optico-médullaire (myélite ou névrite optique), voire d'une atteinte du tronc cérébral (relativement fréquente dans la NMOSD) chez un patient atteint de syndrome de Gougerot-Sjogren, le **dosage des anticorps anti-AQP4 doit**

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

être systématique. Cependant, l'impact de ces associations de maladies auto-immunes est assez limité. En effet il n'y a pas réellement de molécules validées pour le traitement du SSj neurologique contrairement à la NMOSD pour laquelle plusieurs études de phase III avec des anticorps monoclonaux ont montré une excellente efficacité avec une réduction de 70 à 80 % du risque de rechutes. Ces molécules ont un mécanisme d'action différents: anti-CD20/CD19 pour le rituximab et l'inebilizumab, anti-IL6 récepteur pour le satralizumab et anti-complément pour l'eculizumab. Globalement, il semble donc logique de proposer ce type de traitement aussi bien chez les patients ayant une NMOSD seule que ceux avec un SSj associé. »

Situations HORS AMM pour lesquelles une information et/ou une analyse bibliographique ont été faites à un temps T

• **SHU post-diarrhéique à shiga toxine produite par E.coli**

Point d'information de l'ANSM sur l'utilisation de Soliris® dans cette indication (03/06/2011)

PNDS "Le Syndrome Hémolytique et Urémique " (Février 2021) sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH → SHU STEC+ (Shiga toxin producing Escherichia coli +) : un traitement par eculizumab peut être proposé en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique sévère.

A noter : Dans le PNDS, son utilisation est également citée dans les indications suivantes :

- **SHU au cours du SAPL** : des plasmaphèreses seront proposées dans les syndromes catastrophiques ; l'eculizumab intervient en deuxième ligne dans cette indication.
- **SHU lié aux cancers** : pas de preuve clinique suffisante permettant de recommander la réalisation d'échanges plasmatiques ou d'eculizumab.
- **SHU d'origine médicamenteuse** : l'utilisation des échanges plasmatiques et du bloqueur de C5 ne peut être recommandée actuellement.

• **Infections sévères à E. coli entéro-hémorragique**

Une publication dans le BMJ (multicentrique, rétrospective, n=298) en juillet 2012 (Menne and coll) **ne met pas en évidence un bénéfice significatif à court terme** du Soliris®, et ce lors de l'épidémie allemande d'infections sévères à E. coli entéro-hémorragique.

• **Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant**

HAS/PNDS relatif aux Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant (10/2022) – Lupus référence, RAISE, FAI2R

« CAPS réfractaires

En cas de non réponse au traitement par triple-thérapie, des traitements de seconde ligne peuvent-être proposés : l'ajout d'un anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique), un traitement par cyclophosphamide en cas de poussée lupique associée, le rituximab ou l'eculizumab sachant que le niveau de preuve de l'efficacité de ces thérapeutiques dans cette indication est faible.

De plus en plus de données suggèrent l'implication du système du complément dans la physiopathologie du CAPS, ayant conduit à l'usage de thérapie ciblée comme l'eculizumab, un inhibiteur de la voie terminale du complément. Les connaissances sur l'efficacité de l'eculizumab dans le CAPS sont limitées et le niveau de preuve reste faible à ce jour.

Chez les patients répondeurs, la réponse est la plupart du temps rapidement favorable après une à deux injections.

L'eculizumab semble être particulièrement efficace sur les manifestations hématologiques et serait à privilégier dans les formes avec un syndrome de microangiopathie thrombotique marqué.

Le schéma thérapeutique utilisé est similaire à celui évalué dans les SHU atypiques mais il faut évaluer à J7 de la première dose la pertinence de la poursuite du traitement. L'efficacité se juge sur l'évolution clinique, la numération plaquettaire, les paramètres d'hémolyse.

Dans tous les cas, l'avis d'un centre de référence/compétence dédié aux maladies autoimmunes dont le SAPL est indispensable pour la prise en charge thérapeutique d'un CAPS. »

*« **Gestion des complications hémorragiques** : L'utilisation des traitements de deuxième ligne pourrait être intéressante dans les situations où l'anticoagulation ne peut pas être pleinement réintroduite (rituximab, eculizumab...). »*

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

• **Traitement préventif des récurrences de glomérulopathie C3 après transplantation**

NICE/ESUOM³ (Juin 2015) : Le niveau de preuve des études retenues (10 case reports) **ne permet de déterminer** si l'utilisation prophylactique de l'eculizumab est à la fois efficace et sûre dans le traitement préventif des récurrences de glomérulopathie C3 après transplantation rénale. <https://www.nice.org.uk/advice/esuom44/chapter/Key-points-from-the-evidence>

Références :

- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P, Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood*, 2008, Feb 15;111(4):1840-7.
- CHMP variation assessment report/Type II variation EMEA/H/C/000791/II/0027 (22/09/2011): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf
- CHMP/Assessment report 21/03/2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500143529.pdf
- Devalet B1, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Mar 6
- Fremaux-Bacchi V et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:554-62.
- Guillot, M., Rafat, C., Buob, D., Coppo, P., Jamme, M., Rondeau, E., Fain, O., Mekinian, A., 2018. Eculizumab for catastrophic anti-phospholipid syndrome-a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)* 57, 2055–2057. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key228>
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *N Engl J Med*, 2004 Feb 5;350(6) : 552-9.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L, The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *N Engl J Med*, 2006 Sep 21;355(12):1233-43.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS, Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood*, 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
- Howard, James F., Richard J. Barohn, Gary R. Cutter, Miriam Freimer, Vern C. Juel, Tahseen Mozaffar, Michelle L. Mellion, et al. 2013. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis." *Muscle & Nerve* 48 (1): 76–84. doi:10.1002/mus.23839.
- Jodele S, Dandoy CE, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood*. 2020 Mar 26;135(13):1049-1057.
- Legendre CM, Babu S, Furman R et al, Safety & Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients Resistant to Plasma Therapy : Interim Analysis from a Phase II Trial, *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 : Abstract SA-FC 406.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ECULIZUMAB

Nom commercial :

SOLIRIS® et BIOSIMILAIRES
(BEKEMV® EPYSQLI®)

OMEDIT IDF 2023

Version : 27

Création : Janvier 2009
Révision : **Novembre 2023**

Médicament orphelin (uniquement SOLIRIS®)

- Legendre CM, Licht C, Muus P et al, Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome, *N Engl J Med*, 2013 Jun 6;368(23):2169-81.
- Martí-Carvajal AJ, AnandV, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010340.
- Menne Jan et al, Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012; 345
- Muus P, Legendre CM, Douglas K et al, Safety & Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients on Chronic Plasma Therapy : Interim Analysis of a Phase II Trial, *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 : Abstract F-PO1274.
- Pitcock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) , Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) - Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques) Sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH
- Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FAI, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD012862. DOI: 10.1002/14651858.CD012862.pub2. Accessed 05 May 2021.
- Registre HPN (M07-001) : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374360>
- Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, Gianfaldoni G, Socié G, Browne P, Geller R, Rother RP, Muus P ; TRIUMPH Study Investigators, Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, *Br J Haematol*, 2008 Jun;142(2):263-72.
- Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr*. 2019;7:519.
- Yelnik, C.M., Miranda, S., Mékinian, A., Lazaro, E., Quéméneur, T., Provot, F., Frimat, M., Morell-Dubois, S., Le Guern, V., Hachulla, E., Costedoat-Chalumeau, N., Lambert, M., 2020. Patients with refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood* 136, 2473–2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007499>
- Zuber J et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-57