

**Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs**

**Code ATC : L04AA25**

**MAJ 08/2021 - EXTRAITS EPAR - Source : EMA [révision 31 du 07/07/2021](#)**

## MODALITES DE PRESCRIPTION

### LISTE I

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, médecine interne, [neurologues](#), néphrologie, pédiatrie et pathologie neuromusculaires.
- Médicament orphelin<sup>1</sup>.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée.

La **circulaire N° DSS/1C/DGS/PP2/DHOS/E2/2010/24 du 25 janvier 2010** relative à la validation des prescriptions initiales de médicaments désignés comme orphelins financés en sus des prestations d'hospitalisation demande une **validation de la première prescription des médicaments désignés comme orphelins disposant d'une autorisation de mise sur le marché et financés en sus des prestations d'hospitalisation**. La prise en charge par l'assurance maladie de ces spécialités est **subordonnée à cette validation**.

## POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

L'eculizumab expose les sujets traités à un risque comparable à celui des **sujets naturellement déficitaires en complément**. De ce fait, des **mesures de prévention des infections invasives méningococciques** apparaissent comme **nécessaires** chez ces patients.

→ **NE PAS COMMENCER le traitement** chez les patients (adulte ou enfant):

- présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue ;
- sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* (à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines).

► **Avis HCSP / antibioprophylaxie et vaccination méningococcique** des personnes sous eculizumab ([10/07/2014](#))<sup>2</sup>

Les vaccins contre les **types sérologiques A, C, Y, W135 et B** lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques les plus souvent pathogènes. Les patients doivent être vaccinés ou revaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Orphanet : <http://tinyurl.com/orphanet-eculizumab>

<sup>2</sup> Haut Conseil de la Santé Publique : recommandations de vaccination et d'antibioprophylaxie 07/2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>

<sup>3</sup> Calendrier vaccinal 04/2017 : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

➤ **ADULTE**

Indications	Posologie/ voie d'administration	Commentaire
<b>Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)</b>	<p>- Phase initiale : 600 mg/sem pendant les 4 premières semaines (voie IV) - Phase d'entretien : 900mg à la 5<sup>ème</sup> semaine puis tous les 14 jours ± 2 jours (voie IV)</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Il est recommandé de poursuivre le traitement durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris® ne soit cliniquement justifiée.</p>	<p><b>Avis du centre de référence obligatoire avant initiation du traitement<sup>1</sup></b></p> <p>Administration par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes</p> <p>Surveillance signes et symptômes d'hémolyse intravasculaire dont dosage de LDH.</p>
<b>Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa)<sup>4</sup> et myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire</b>	<p>- Phase initiale : 900 mg/sem pendant les 4 premières semaines (voie IV) - Phase d'entretien : 1200mg à la 5<sup>ème</sup> semaine puis tous les 14 jours ± 2 jours (voie IV)</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Il est recommandé de poursuivre le traitement durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris® ne soit cliniquement justifiée. MAg : réponse clinique généralement obtenue après 12 semaines de traitement. Arrêt à envisager si pas de bénéfice au bout de 12 semaines.</p>	<p><b>Avis du centre de référence obligatoire avant initiation du traitement (SHUa)<sup>1</sup></b></p> <p>Administration par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes</p> <p>Surveillance des signes et symptômes de <b>microangiopathie thrombotique (MAT)</b> chez les patients atteints de SHUa</p> <p><b>Doses supplémentaires nécessaires</b> en cas de plasmaphérèse, d'échange plasmatique ou de transfusion de plasma frais congelé<sup>5</sup></p>
<b>Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie</b>	<p>- Phase initiale : 900 mg/sem pendant les 4 premières semaines (voie IV) - Phase d'entretien : 1200mg à la 5<sup>ème</sup> semaine puis tous les 14 jours ± 2 jours (voie IV)</p> <p><u>Durée du traitement</u> : Il est recommandé de poursuivre le traitement durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris® ne soit cliniquement justifiée.</p>	<p><b>Avis du centre de référence obligatoire avant initiation du traitement (SHUa)<sup>1</sup></b></p> <p>Administration par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes.</p> <p><b>Doses supplémentaires nécessaires</b> en cas de plasmaphérèse, d'échange plasmatique ou de transfusion de plasma frais congelé<sup>4</sup></p>

<sup>4</sup> **Fevrier 2021 : PNDS "Le Syndrome Hémolytique et Urémique"** sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH.

<sup>5</sup> RCP, rubrique 4.1 Posologie et mode d'administration

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et l'adolescent (âge de 12 à 18 ans).

➤ **POPULATION PEDIATRIQUE**

- Patients atteints d'HPN ou de SHUa avec poids corporel  $\geq 40$  kg : mêmes **posologies** que chez l'adulte.
- Soliris® **n'a pas été étudié** chez les patients pédiatriques présentant une **MAG réfractaire** ou une **NMOSD** (pas d'AMM chez l'enfant).
- *Soliris® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg. La posologie de Soliris® pour les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40kg est basée sur la posologie utilisée pour les patients atteints de SHU atypique et pesant moins de 40kg.*

Indications	Posologie/ voie d'administration	Commentaire
<b>Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poids 30 à &lt; 40kg</b></li> <li>- Phase initiale : 600 mg/sem pendant les 2 premières semaines (voie IV)</li> <li>- Phase d'entretien : 900mg à la 3<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 2 semaines (voie IV)</li> <li>• <b>Poids 20 à &lt; 30kg</b></li> <li>- Phase initiale : 600 mg/sem pendant les 2 premières semaines (voie IV)</li> <li>- Phase d'entretien : 600mg à la 3<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 2 semaines (voie IV)</li> </ul>	<p><b>Avis du centre de référence obligatoire avant initiation du traitement<sup>1</sup>.</b></p> <p>Administration par perfusion intraveineuse de 1 à 4 heure(s).</p> <p>Surveillance signes et symptômes d'hémolyse intravasculaire dont dosage de LDH.</p>
<b>Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poids 10 à &lt; 20kg</b></li> <li>- Phase initiale : 600 mg/sem pendant 1 semaine (voie IV)</li> <li>- Phase d'entretien : 300mg à la 2<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 2 semaines (voie IV)</li> <li>• <b>Poids 5 à &lt; 10kg</b></li> <li>- Phase initiale : 300 mg/sem pendant 1 semaine (voie IV)</li> <li>- Phase d'entretien : 300mg à la 2<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 3 semaines (voie IV)</li> </ul> <p><u>Durée du traitement</u> : Il est recommandé de poursuivre le traitement durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris® ne soit cliniquement justifiée.</p>	<p><b>Avis du centre de référence obligatoire avant initiation du traitement<sup>1</sup>.</b></p> <p>Administration par perfusion intraveineuse de 1 à 4 heure(s).</p> <p>Surveillance des signes et symptômes de <b>microangiopathie thrombotique (MAT)</b></p> <p><b>Doses supplémentaires nécessaires</b> en cas de plasmaphérèse, d'échange plasmatique ou de transfusion de plasma frais congelé<sup>4</sup>.</p>

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser quatre heures chez l'enfant de moins de 12 ans.

❖ **ADAPTATIONS POSOLOGIQUES**

- Pas d'adaptation posologique recommandée pour les patients présentant une **insuffisance rénale** ou pour les **personnes âgées** (> 65 ans).
- Pas de données sur l'utilisation du Soliris® pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

**MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Remarque particulière</b>
<b>Risque d'infection à méningocoque</b>	<p><i>Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de Soliris augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (Neisseria meningitidis). Une infection à méningocoque de tout sérogroupe peut survenir.</i></p> <p>Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être <b>vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de Soliris</b> à moins que le risque de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque.</p> <p>Les patients traités par Soliris dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une <b>antibioprophylaxie appropriée<sup>2</sup></b> pendant 2 semaines après la vaccination.</p>	<p>Tous les patients doivent être :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- surveillés après avoir reçu la vaccination recommandée car risque d'exacerbation des symptômes de la maladie sous-jacente.</li> <li>- <b>surveillés</b> afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque,</li> <li>- <b>examinés immédiatement</b> en cas de suspicion d'infection</li> <li>- traités par une <b>antibiothérapie appropriée</b> si nécessaire.</li> </ul> <p>Les patients doivent être <b>informés</b> qu'en cas de fièvre, maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.</p> <p>La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par Soliris®.</p> <p>Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au</p>

	<p>Les vaccins <b>contre les types sérologiques A, C, Y, W135 et B</b> lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques les plus souvent pathogènes.</p> <p>Les patients doivent être vaccinés ou revaccinés conformément aux <b>recommandations vaccinales en vigueur<sup>3</sup></b>.</p>	<p>traitement par Soliris et leur remettre le <b>guide d'information patient</b> et la <b>carte de surveillance patient</b>.</p>
<p><b>Autres infections systémiques</b></p>	<p><i>Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives.</i></p> <p>La <b>sensibilité des patients aux infections en particulier par Neisseria et des bactéries encapsulées, peut être augmentée</b>. Des infections graves à Neisseria sp. (autres que Neisseria meningitidis), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées.</p> <p>Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes.</p> <p>Les médecins doivent <b>informer les patients</b> à propos de la prévention des infections à gonocoque.</p>	
<p><b>Vaccinations</b></p>	<p>Avant de débiter un traitement par Soliris, il est recommandé que les patients soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.</p> <p>Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> et à pneumocoque, et conformément aux <b>recommandations vaccinales nationales</b> valables pour chaque tranche d'âge<sup>3</sup>.</p> <p>Les patients doivent être surveillés après avoir reçu la vaccination recommandée car risque d'exacerbation des symptômes de la maladie sous-jacente.</p>	
<p><b>Réactions à la perfusion</b></p>	<p>L'administration de Soliris doit être <b>interrompue</b> chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.</p>	
<p><b>Surveillance biologique</b></p>	<p><b>HPN</b> : surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme d'<b>hémolyse intravasculaire : dosage des taux de LDH</b></p> <p><b>SHUa</b> : surveillance de la <b>MAT : numération plaquettaire, dosage des taux sériques de LDH et de créatinine</b>.</p>	<p><b>HPN et SHUa</b> : Un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours ± 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).</p>

<b>Interruption de traitement</b>	<p><b>HPN</b> : en cas d'interruption du traitement, les patients doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme <b>d'hémolyse intravasculaire grave<sup>6</sup></b> ou toute autre réaction, et ce pendant <b>au moins 8 semaines</b>.</p>	<p><b>HPN</b> : en cas d'apparition d'une <b>hémolyse grave<sup>5</sup></b> après l'arrêt du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est &gt; 50 % des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par Soliris.</p>
	<p><b>SHUa</b> : Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par Soliris et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.</p> <p>En cas d'interruption du traitement, les patients doivent être étroitement surveillés afin de dépister <b>tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT<sup>7</sup></b>.</p> <p>Après l'interruption du traitement par Soliris, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique.</p>	<p><b>SHUa</b> : En cas d'apparition de <b>complications sévères de MAT<sup>6</sup></b> après l'arrêt du traitement par Soliris, il doit être envisagé : une reprise du traitement par Soliris, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une dialyse pour la fonction rénale, une ventilation mécanique pour la fonction respiratoire ou un traitement anticoagulant.</p>

<sup>6</sup> **Hémolyse intravasculaire grave** : patients présentant des taux sériques de LDH > taux de LDH avant traitement, associé à l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine < 5 g/dl ou baisse du taux d'hémoglobine > 4 g/dl en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose.

<sup>7</sup> **Complications sévères de MAT** après interruption du traitement peuvent être identifiées par :

- 2 des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : baisse de la numération plaquettaire d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous Soliris ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou augmentation des LDH sériques d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou
- l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**ECULIZUMAB**

Nom commercial :

**SOLIRIS®**

**Médicament orphelin**

OMEDIT IDF 2021

Version : 21

Création : Janvier 2008  
Révision : Août 2021

	<p><b>MAg : Surveillance ++</b> si arrêt du Soliris® ou diminution des doses des traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques</p>	<p>Arrêt des traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques pendant le traitement par Soliris® non évalués dans des études contrôlées.</p> <p>Dans une étude d'extension en ouvert (ECU-MG-302), une ↓ de dose d'au moins un immunosuppresseur a été observée chez 47 % des patients. La raison la plus fréquente de modification du traitement était l'amélioration des symptômes.</p>
	<p><b>NMOSD : surveillance +++</b> en cas d'arrêt du traitement par Soliris® ou diminution des doses de traitements immunosuppresseurs afin de détecter des signes et symptômes d'une poussée éventuelle de la NMOSD.</p>	<p>Les patients qui recevaient un immunosuppresseur comme traitement de fond au moment de l'inclusion dans les études cliniques menées dans la NMOSD ont poursuivi ce traitement pendant le traitement par Soliris®. L'arrêt du traitement immunosuppresseur pendant le traitement par Soliris® n'a pas été évalué.</p> <p>En cas d'arrêt ou de diminution de la dose du traitement immunosuppresseur, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes de poussée éventuelle de la NMOSD.</p>

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ **Source EPAR/RCP**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Du fait de l'**effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab** sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, l'eculizumab **peut diminuer les effets pharmacodynamiques attendus du rituximab**.

Un traitement chronique par immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuses (IgIV) peut interférer avec le mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux, tels que l'eculizumab, induit par le récepteur Fc néonatal (FcRn) endosomal et donc diminuer les concentrations sériques d'eculizumab. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec l'eculizumab chez des patients traités par IgIV.

### GROSSESSE/ALLAITEMENT

Informations disponible sur le site du CRAT (Mise à jour 12/06/2020) : **ICI**

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
<b>Grossesse</b>	<p><b>Administration DECONSEILLE:</b> Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer</p>	<p>Chez l'animal : Aucune étude de reproduction Chez l'homme<sup>1</sup> : Données</p>

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**ECULIZUMAB**

Nom commercial :

**SOLIRIS®**

**Médicament orphelin**

OMEDIT IDF 2021

Version : 21

Création : Janvier 2008

Révision : Août 2021

	<p>une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus → Soliris® ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est nécessaire : mise en place d'une surveillance étroite de la mère et du fœtus le cas échéant Evaluer au préalable le rapport bénéfice/risque.</p>	<p>limitées indiquant qu'il n'y a pas de risque accru de malformations fœtales ou de toxicité fœtale/néonatale.  <i>A noter : une publication dans le NEJM en 2015 dans l'HPN<sup>8</sup></i></p>
<b>Allaitement</b>	<p>Evaluer au préalable les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé au regard du besoin clinique du traitement par eculizumab de la mère, et des éventuels effets indésirables de l'eculizumab ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.</p>	<p>Données limitées indiquant que l'eculizumab ne serait pas excrété dans le lait maternel</p>
<b>Femme en âge de procréer</b>	<p>Utiliser une contraception adéquate pour prévenir une grossesse pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.</p>	

### CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

Source : Orphanet <http://tinyurl.com/orphanet-eculizumab>

- **HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (ORPHA447)**
- **MYASTHENIE AUTO-IMMUNE (ORPHA589)**
- **SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE (ORPHA2134)**
- **NEUROMYELITE OPTIQUE (ORPHA71211)**

<sup>8</sup> Grossesse et HPN : Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria., Kelly RJ , N Engl J Med. 2015 Sep 10;373(11):1032-9