

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2013

SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 30 ml (solution à 10 mg/ml) (CIP : 34009 571 1384 1)

Laboratoire ALEXION Pharma France

DCI	eculizumab
Code ATC	L04AA25 (agent immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Réévaluation de la population cible dans le syndrome hémolytique et urémique atypique à la demande du Comité Economique des Produits de Santé, conformément à l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	SOLIRIS (eculizumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints : ▪ de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	21/06/2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie ou en pédiatrie. Médicament orphelin.

Classement ATC	L : Agents antinéoplasique et immunomodulateurs L04 : Agents immunosuppresseurs L04A : Agents immunosuppresseurs L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs L04AA25 : Eculizumab
----------------	---

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence a rendu un avis le 19 septembre 2012 concernant l'inscription de SOLIRIS (eculizumab) dans l'extension d'indication chez les patients atteints de SHU atypique. Le CEPS a sollicité auprès de la Commission de la transparence par courrier du 25 février 2013, une réévaluation de la population cible de SOLIRIS dans cette indication.

A cette occasion, les recommandations de 2012¹ sur la place d'eculizumab dans la stratégie de prise en charge thérapeutique du SHU atypique et les données actuelles sur les critères d'arrêt du traitement seront rappelées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« SOLIRIS (eculizumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints :

- d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique de SOLIRIS dans le traitement des patients atteints d'HPN sont limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions.
- **de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique).** »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

¹ Zuber J et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012;8:643-57

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Les conclusions de la Commission de la transparence concernant l'extension d'indication de SOLIRIS dans le SHU atypique (avis CT du 19 septembre 2012) avaient été les suivantes :

Niveau de SMR	Important
Niveau d'ASMR	SOLIRIS 300 mg, médicament orphelin, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHU atypique.
Population cible	La population cible de SOLIRIS est définie par les seuls patients enfants et adultes atteints de SHU atypique. Les formes d'origine infectieuse de SHU ne sont en aucun cas une indication de SOLIRIS. Le SHU atypique est une maladie très rare. Selon les données d'Orphanet², la prévalence du SHU atypique en Europe est de 1/100 000, soit en rapportant cette valeur à la population française (données INED 2011), une population cible de 650 patients. L'incidence des formes génétiques de SHU atypique serait de 10 à 20 nouveaux cas par an en France et les formes non génétiques seraient 2-3 fois plus fréquentes, soit au total, 20 à 60 nouveaux cas par an de SHU atypique.
Recommandations de la Commission de transparence	Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM. <u>Demande d'étude :</u> La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires sur la prise en charge des patients atteints de SHU atypique. Le recours aux registres existants (notamment le registre des microangiopathies thrombotiques) est encouragé. Des données sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS seront notamment attendues. L'utilisation de SOLIRIS en dehors de l'indication de l'AMM devra être caractérisée et quantifiée. La Commission est également en attente des résultats définitifs des études de suivi au-delà de 26 semaines de traitement des études C08-002 et C08-003³.

² Les cahiers d'Orphanet : Prévalence des maladies rares : données bibliographiques, Mai 2012.

³ Les résultats des études C08-002 et C08-003 à 26 semaines ainsi les résultats des phases d'extension ont été publiés au début du mois de juin : Legendre C et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. NEJM 2013 ; 368 :2169-81.

05 PLACE D'ECULIZUMAB DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le SHU est une variété de microangiopathie thrombotique systémique, caractérisée par une triade : anémie hémolytique mécanique avec schizocytes, thrombopénie et atteinte viscérale, notamment du rein et du système nerveux central, plus rarement du tube digestif et du cœur.

Le SHU atypique⁴ est dû à la dérégulation de l'activation de la voie alterne du complément secondaire à des mutations des gènes de protéines régulatrices de la voie alterne (facteur H [CFH], facteur I [CFI], MCP) ou de protéines de la C3 convertase (C3 et facteur B) ou à des anticorps anti-CFH⁵.

Des recommandations françaises sur la prise en charge du SHU atypique ont été publiées en 2012¹. La stratégie de prise en charge du SHU atypique est la suivante (cf. arbre décisionnel en annexe) :

- Chez l'adulte :
 - Lors d'une première poussée de SHU atypique avec un diagnostic « incertain », les échanges plasmatiques restent le traitement de première intention.
 - Quand le diagnostic est certain (histoire familiale, rechute de SHU, récurrence post-greffe de SHU), eculizumab est le traitement de première intention.
 - Pour les patients en attente de greffe avec un haut risque de récurrence post-greffe du SHU, un traitement préemptif par eculizumab est recommandé.
 - En cas d'échec des échanges plasmatiques, l'instauration d'un traitement par eculizumab est recommandé si après 5 jours d'échanges plasmatiques quotidiens : les plaquettes restent < 150 000/mm³ ou les LDH > 2N ou une baisse d'au moins 25 % du taux de créatinine n'est pas obtenue.
- Chez l'enfant : eculizumab est le traitement de première ligne.

Etat des données sur la durée du traitement et les critères d'arrêt :

Selon le RCP, « il est recommandé de poursuivre le traitement par SOLIRIS durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de SOLIRIS ne soit cliniquement justifiée ». Les critères d'arrêt ne sont pas explicités. Il est précisé que « la surveillance de tout patient interrompant le traitement par SOLIRIS doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction ».

Dans le cadre des recommandations françaises sur la prise en charge du SHU atypique, Zuber *et al.*¹ abordent les possibles critères d'arrêt d'eculizumab et les questions non encore résolues :

- Ils recommandent la poursuite à vie du traitement par eculizumab chez les patients transplantés rénaux à haut risque de récurrence du SHU atypique et en cas de survenue post-transplantation d'une récurrence du SHU atypique.
- Chez les patients pour lesquels eculizumab a permis d'éviter la progression vers l'insuffisance rénale terminale, compte-tenu du coût élevé d'eculizumab et des incertitudes entourant l'histoire naturelle de la maladie (en particulier le risque de rechute après l'arrêt d'eculizumab), la durée optimale du traitement reste à établir.
- L'arrêt d'eculizumab pourrait être envisagé chez les patients en dialyse chronique sans signe extra-rénal cliniquement manifeste de SHU atypique. À cet égard, une étude évaluant la

⁴ Historiquement, le terme SHU atypique pouvait désigner l'ensemble des SHU non liés à une infection bactérienne à *E. Coli* producteur de Shiga toxines (STEC) :

- Les SHU atypiques dits idiopathiques dus à la dérégulation de l'activation de la voie alterne du complément ;
- Les SHU atypiques secondaires qui peuvent être liés à des causes diverses : greffe de moelle, greffes d'organes solides, lupus érythémateux disséminé (LED) et syndrome anti-phospholipides, médicaments (ciclosporine, gemcitabine)...

C'est la définition du SHU atypique restreinte aux SHU liés à la dérégulation de l'activation de la voie alterne du complément qui est utilisée dans cet avis.

⁵ Fremeaux-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.

progression des lésions vasculaires extra-rénales et cardiaques chez les patients atteints SHU atypiques serait utile.

- L'adaptation du traitement en fonction de l'anomalie du complément est également discutée. À ce jour, un traitement à vie par eculizumab pourrait être recommandé chez les patients atteints de SHU atypique avec une mutation du complément de mauvais pronostic (par exemple, CFH ou des mutations « gain de fonction » C3/CFB). En revanche, le traitement par eculizumab pourrait raisonnablement être arrêté chez les enfants avec une mutation MCP isolée complètement rétablis d'un SHU atypique. Ces patients peuvent avoir un épisode unique de SHU atypique (en particulier lorsqu'il est déclenché, par exemple, par une grippe ou la varicelle) ou avoir des rechutes après plusieurs années sans épisodes.
- La possibilité d'un arrêt du traitement chez les autres patients reste à établir (par exemple, ceux avec un SHU atypique causé par des mutations CFI isolées, les patients ayant une mutation aux conséquences fonctionnelles inconnues et ceux qui n'ont pas d'anomalie génétique identifiée malgré une recherche approfondie).
- Après l'arrêt d'eculizumab, toute rechute doit conduire à la reprise rapide du traitement.

Au total, la durée optimale du traitement et les critères d'arrêt d'eculizumab sont des questions non totalement résolues. Des données supplémentaires (cf. demande de données dans l'avis de la Commission du 19 septembre 2012) sont nécessaires pour établir quels sont les patients chez qui un arrêt d'eculizumab peut être proposé, en fonction de l'histoire clinique du patient et des facteurs génétiques en cause.

06 REEVALUATION DE LA POPULATION CIBLE

La prévalence du SHU atypique a été estimée en Europe à environ 1/100 000 par l'agence européenne du médicament dans le cadre de l'attribution du statut de médicament orphelin à eculizumab⁶. C'est cette prévalence, reprise par ORPHANET, qui a précédemment été utilisée par la Commission de la transparence pour l'estimation de la population cible d'eculizumab.

Les données recueillies par le laboratoire d'immunologie biologique de l'hôpital européen Georges Pompidou [HEGP], laboratoire de référence pour l'étude du complément nous ont permis de préciser l'estimation du nombre de patients atteints de SHU atypique en France.

D'après les données recueillies par ce laboratoire :

- 375 patients atteints de SHU atypique (215 adultes, 160 enfants) étaient connus en France à la fin de l'année 2012.
- Entre 20 et 40 nouveaux cas de SHU atypique sont diagnostiqués chaque année.

Au total, la population cible de SOLIRIS dans le SHU atypique est estimée à 375 patients et la population cible incidente entre 20 et 40 nouveaux patients par an.

07 RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

La Commission de la transparence rappelle la nécessité de données supplémentaires sur l'utilisation de SOLIRIS dans les SHU et sur les critères d'arrêt du traitement.

La demande de données formulée dans l'avis de la Commission du 19 septembre 2012 était la suivante :

« La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires sur la prise en charge des patients atteints de SHU atypique. Le recours aux registres existants (notamment le registre des microangiopathies thrombotiques) est encouragé. Des données sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS seront notamment attendues. L'utilisation de SOLIRIS en dehors de l'indication de l'AMM devra être caractérisée et quantifiée. »

Un protocole d'étude post-inscription soumis par le laboratoire ALEXION est en cours d'évaluation par la HAS.

⁶ Public summary of opinion on orphan designation. Eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. 05/2011. www.ema.europa.eu

Annexe

Arbre décisionnel pour la prise en charge du SHU atypique (d'après Zuber *et al.*, 2012¹)

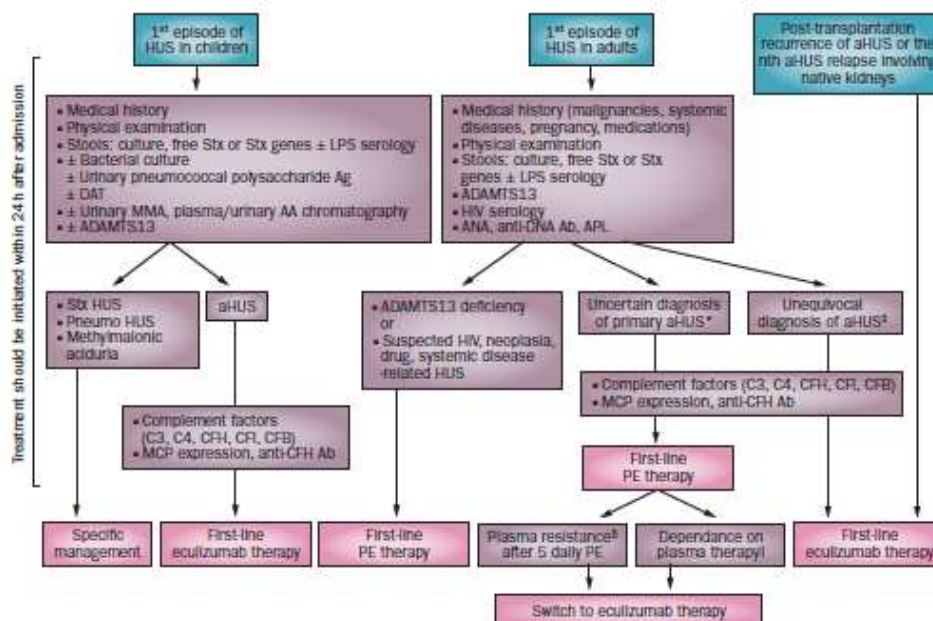


Figure 3 | Diagnostic algorithm and therapeutic options for aHUS. The main indications of eculizumab in patients with aHUS are depicted here. The treatment of a first aHUS episode is the most difficult situation, because several alternative diagnoses should be considered, especially in adults. However, 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.