

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTSeculizumab
SOLIRIS 300 mg,
solution à diluer pour perfusion
Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans le « traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique ».

Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité reste un traitement de 1^{re} intention du SHUa de l'enfant (à partir de 5 kg) et de l'adulte (voir plus de détails sur les conditions d'utilisation au paragraphe 9. Place dans la stratégie thérapeutique). En l'absence de comparaison directe au ravulizumab, 2^e inhibiteur de la fraction C5 du complément ayant une AMM dans cette indication, l'eculizumab reste le traitement de référence du SHUa. Les risques infectieux (méningite à <i>Neisseria meningitidis</i> en particulier) sont à prendre en compte dans la surveillance du traitement. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment avec le vaccin anti-méningococcique. De plus, la Commission recommande une antibioprophylaxie pour tous les patients traités par SOLIRIS (eculizumab).
Service médical rendu (SMR)	Le SMR reste important .
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Toujours un progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – du besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement, – des données cliniques ayant montré dans 4 études de phase II non comparatives réalisées sur de faibles effectifs de patients enfants, adolescents et adultes ayant un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) :

	• un pourcentage important à la semaine 26 de patients sans signe de MAT (microangiopathie thrombotique), avec une normalisation des paramètres hématologiques et rénaux, et le maintien des réponses cliniques à long terme, • la réduction recours à la plasmathérapie et à la dialyse dans l'ensemble de ces études, – malgré l'absence de données sur la qualité de vie des patients, alors que celle-ci est fortement impactée dans cette maladie, – du fait que SOLIRIS reste le traitement de référence du SHUa en l'absence d'étude comparative versus le ravulizumab (ULTOMIRIS), la Commission considère que SOLIRIS 300 mg (eculizumab), solution à diluer pour perfusion apporte toujours une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) qui comprend ULTOMIRIS (ravulizumab).
Population cible	651 patients en 2022 et une population incidente entre environ 20 et 40 nouveaux patients par an.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	5
4. Rappel de la maladie	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	8
7. Rappel des précédentes évaluations	9
8. Analyse des données disponibles	10
8.1 Rappel des données cliniques précédentes	10
8.2 Résumé des nouvelles données cliniques	11
8.3 Programme d'études	21
9. Place dans la stratégie thérapeutique	23
10. Conclusions de la Commission	24
10.1 Service Médical Rendu	24
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	25
10.3 Population cible	25
11. Autres Recommandations de la Commission	26
12. Informations administratives et réglementaires	26
13. Annexes	27
13.1 ANNEXE 1 : Résultats de l'étude SPOTECU	27
13.2 ANNEXE 2 : Données du registre internationale du SHU atypique (M11-001)	28
13.3 ANNEXE 3 : Utilisation hors AMM de l'eculizumab de 2014 à 2021	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation de la spécialité SOLIRIS 300 mg (eculizumab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez l'adulte et l'enfant faisant suite à la demande de données complémentaires par la Commission de la transparence lors des précédents examens de la spécialité.

SOLIRIS (eculizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 24 novembre 2011 (extension d'indication).

Lors de l'examen de la demande d'inscription de SOLIRIS (eculizumab) dans le SHUa (avis du 19 septembre 2012), la Commission a considéré que :

- son service médical rendu était **important**,
- cette spécialité était susceptible d'avoir un **impact faible sur la santé publique**,
- et apportait une amélioration du service médical rendu importante (**ASMR de niveau II**) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHUa.

Par ailleurs, la Commission avait souhaité disposer de données complémentaires sur la prise en charge des patients atteints de SHUa. Le recours aux registres existants (notamment le registre des microangiopathies thrombotiques) était encouragé. Des données sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS étaient notamment attendues. L'utilisation de SOLIRIS (eculizumab) en dehors de l'indication de l'AMM devait être caractérisée et quantifiée.

En 2013, pour répondre à la saisine du CEPS, la Commission a précisé la stratégie thérapeutique (notamment les critères d'arrêt du traitement) et la population cible, les conclusions précédentes en termes de SMR et d'ASMR n'ayant pas été modifiées (avis du 26 juin 2013). La Commission avait rappelé sa demande de données complémentaires.

Pour répondre à la demande de la Commission le laboratoire a fourni :

- les données finales des études de phase II précédemment évaluées par la Commission (environ 5 ans de suivi) ;
- deux nouvelles études prospectives : une étude de suivi à long terme des patients des études de phase II et une étude de phase IV. Ces 2 études ont évalué l'impact des arrêts du traitement et de sa reprise éventuelle sur l'évolution de la maladie ;
- les données issues du registre international du SHUa répondant aux engagements post-commercialisation auprès de la FDA et de l'EMA ;
- les données de pharmacovigilance actualisées ;
- le rapport sur l'utilisation hors AMM de SOLIRIS.

2. Indications

« SOLIRIS est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1 du RCP).

- **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1 du RCP).**

SOLIRIS est indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- Myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) (voir rubrique 5.1).
- Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP). »

3. Posologie

« SOLIRIS doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques, rénaux, neuro-musculaires ou neuro-inflammatoires.

Posologie

Population adulte :

- Dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) :

La posologie dans l'HPN chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

Phase initiale : 600 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines,

Phase d'entretien : 900 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 900 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) tous les 14 jours $\pm$ 2 jours (voir rubrique 5.1)

- Dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique), la myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire et la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) :
La posologie dans le SHU atypique, la MAg réfractaire et la NMOSD chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien :

Phase initiale : 900 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines,

Phase d'entretien : 1 200 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 1 200 mg de SOLIRIS administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minutes) tous les 14 jours $\pm$ 2 jours (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique, dans l'HPN et le SHU atypique :

Les patients pédiatriques atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel ≥ 40 kg, sont traités aux posologies respectivement recommandées chez l'adulte.

Pour les patients pédiatriques, atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids corporel inférieur à 40 kg, le schéma posologique de SOLIRIS est :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
30 à < 40 kg	600 mg/semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à < 30 kg	600 mg/semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines

10 à < 20 kg	600 mg/semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à < 10 kg	300 mg/semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

SOLIRIS n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 40 kg. La posologie de SOLIRIS pour les patients atteints d'HPN avec un poids inférieur à 40 kg est basée sur la posologie utilisée pour les patients atteints de SHU atypique et pesant moins de 40 kg.

SOLIRIS n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques présentant une MAg réfractaire ou une NMOSD.

Pour les patients adultes atteints de SHU atypique, de MAg réfractaire ou de NMOSD et les patients pédiatriques atteints de SHU atypique, des doses supplémentaires de SOLIRIS sont nécessaires en cas de plasmaphérèse (PP) ou d'échange plasmatique (EP), ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomitant :

Type d'intervention	Dernière dose de SOLIRIS	Dose supplémentaire de SOLIRIS	Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de SOLIRIS
Plasmaphérèse ou échange plasmatique	300 mg	300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	Dans les 60 minutes après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique
	≥ 600 mg	600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	
Transfusion de plasma frais congelé	≥ 300 mg	300 mg par perfusion de plasma frais congelé	60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé

Surveillance du traitement

La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique (voir rubrique 4.4 Surveillance biologique dans le SHU atypique).

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 (voir rubrique 4.4). »

4. Rappel de la maladie

Description

Le SHUa est une pathologie systémique rare, engageant le pronostic vital, responsable d'une microangiopathie thrombotique (MAT) secondaire dans 60 % des cas à une dérégulation de la voie alterne du complément d'origine génétique ou acquise. Son expression clinique est caractérisée par la triade :

- une anémie hémolytique avec présence de schizocytes,
- une thrombocytopénie,
- une atteinte rénale pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

La dérégulation de la voie alterne du complément peut être secondaire à des mutations des gènes de protéines régulatrices de la voie alterne (facteur H [CFH]¹, facteur I [CFI], MCP2) ou de protéines de la C3 convertase (C3 et facteur B) ou à des anticorps anti-CFH3. Cependant, chez environ 40 % des patients, aucune anomalie du complément n'est retrouvée.

Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques et incluent : fatigue, pâleur, dyspnée et oligurie. Le rein est l'organe le plus touché et l'insuffisance rénale aiguë requiert la mise en place rapide de la dialyse à la phase aiguë chez plus de 75 % des patients adultes. En l'absence de traitement spécifique avant l'arrivée de SOLIRIS (eculizumab), 29 % des enfants et 56 % des adultes progressaient vers une insuffisance rénale terminale ou un décès dans l'année qui suivait le premier épisode de SHUa.

Les manifestations de la maladie peuvent aussi être extra-rénales (neurologiques, gastrointestinales, cardiovasculaires). Environ 5 % des patients ont une défaillance multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital en raison d'une MAT diffuse, avec une atteinte neurologique (convulsions, coma), une atteinte cardiaque, hépatique, pancréatique, respiratoire, gastrointestinale....

Un épisode de SHUa apparaît généralement de manière aiguë et les rechutes sont fréquentes.

Le diagnostic de SHUa se fait par élimination des causes connues : un SHU lié à la shiga-toxine produite par *Escherichia coli* (STEC), un purpura thrombocytopénique (PTT) ou un SHU lié à une cause secondaire (induit par les médicaments, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les cancers etc). Le PTT est écarté par un test de l'activité ADAMTS-13⁴ (protéase responsable du clivage du facteur von Willebrand).

Epidémiologie

La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier des enfants et de jeunes adultes, l'âge médian au diagnostic étant de 27 ans en France. La prévalence du SHUa est estimée en Europe à environ 1/100 000.

Prise en charge

La prise en charge fait généralement appel à la plasmathérapie (échanges plasmatiques/perfusion de plasma frais congelé), aux inhibiteurs de la fraction C5 du complément et à la dialyse en cas d'insuffisance rénale chronique.

Chez les patients avec anticorps anti-FH, différents protocoles peuvent être proposés pouvant comporter les échanges plasmatiques, des médicaments n'ayant pas d'AMM dans le SHUa (cyclophosphamide, rituximab, mycophénolate mofétil), l'eculizumab et/ou la corticothérapie.

La stratégie d'utilisation de ces traitements est différente chez l'adulte et l'enfant. Voir le paragraphe Stratégie thérapeutique pour plus de détail.

¹ CFH : anticorps anti-facteur H

² MCP : protéine cofacteur de membrane

³ 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.

⁴ ADAMTS-13 : « A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13 ».

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de SOLIRIS (eculizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1^{re} intention dans le traitement du SHUa.

5.1 Médicaments

Un seul médicament a une AMM en traitement de 1^{re} intention dans le SHUa : ULTOMIRIS (ravulizumab) (voir le tableau ci-après).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ULTOMIRIS (ravulizumab) <i>Alexion France</i>	Oui	Traitement du SHUa chez les patients pesant 10 kg ou plus naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab	Inscription (16/06/2021)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge	Oui

Le cyclophosphamide, le rituximab et le mycophénolate mofétil, utilisés hors AMM dans le SHUa, sont cités dans le PNDS (2021). Toutefois, dans la mesure où ces médicaments sont utilisés uniquement dans des formes particulières de SHUa (avec anticorps anti-FH) et en association avec l'eculizumab, ces médicaments ne peuvent être retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres traitements du SHUa, notamment tant que le diagnostic est incertain chez l'adulte, sont les échanges plasmatiques, les perfusions de plasma frais congelé et la dialyse. Ces thérapeutiques ne peuvent être retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ne sont pas utilisées au même stade de la stratégie.

Conclusion

ULTOMIRIS (ravulizumab) est le seul CCP de SOLIRIS (eculizumab) chez les patients pesant 10 kg ou plus.

Chez les patients pesant moins de 10 kg, il n'existe pas de CCP pour SOLIRIS (eculizumab).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, SOLIRIS (eculizumab) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Danemark, Ecosse, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande,

Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse.

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable :

« The treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (1.2). »

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	19 septembre 2012
(motif de la demande)	(Inscription Collectivités dans l'extension d'indication au traitement du SHU atypique.)
Indication	Traitement du SHU atypique.
SMR (libellé)	Le SHU atypique est une maladie génétique très rare se traduisant par une absence de régulation de la voie alterne du complément. C'est une pathologie très sévère pouvant entraîner des complications graves au niveau de différents organes du fait de la microangiopathie thrombotique médiée par le complément, en particulier au niveau du rein avec une évolution vers une insuffisance rénale terminale, et engager le pronostic vital à court terme. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Intérêt de santé publique : En termes de santé publique, si le syndrome hémolytique urémique atypique est une affection grave pouvant engager le pronostic vital, le fardeau de santé publique de cette pathologie est considéré comme faible du fait de sa rareté (maladie rare). L'amélioration de la qualité de la prise en charge des maladies orphelines, incluant une prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient en facilitant notamment l'accès aux médicaments spécifiques, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (1er axe du second Plan national maladies rares 2011-2014). Au vu des données disponibles portant sur un nombre restreint de patients, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité (asthénie, atteinte rénale) par rapport aux traitements disponibles (échanges plasmatiques, transfusions de plasma frais congelés). Les données à long terme sont insuffisantes pour déterminer l'impact en termes de complications multi-viscérales et de mortalité. L'impact en termes de qualité de vie est difficilement appréciable à partir des données présentées issues du questionnaire générique (EQ-5D) qui mesure l'utilité (préférences des patients) associée à un état de santé et non l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (état global du patient). Par ailleurs, la spécialité SOLIRIS devrait permettre un moindre recours aux échanges plasmatiques, aux transfusions de plasma frais congelé et à la dialyse. Un impact positif sur le système de soins pourrait donc être attendu. Toutefois, compte tenu du très faible nombre de patients concernés, l'impact à l'échelle populationnelle de SOLIRIS ne pourra être que faible. La spécialité SOLIRIS devrait donc être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Cette spécialité est un traitement de première intention. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse. Le service médical rendu par SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion, est important dans cette indication.

Place dans la stratégie thérapeutique	L'eculizumab, anticorps monoclonal humanisé de classe IgG2 dirigé contre la fraction terminale C5 est le premier médicament agissant sur la régulation de la voie alterne du complément. C'est un traitement de première intention.
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	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 C08-003.
Population cible	Le SHU atypique est une maladie très rare. Selon les données d'Orphanet, 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	26 juin 2013 Réévaluation de la population cible dans le SHU atypique à la demande du Comité Economique des Produits de Santé, conformément à l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale.
Indication	Traitement du SHU atypique.
Etudes demandées	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.
Population cible	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.

8. Analyse des données disponibles

8.1 Rappel des données cliniques précédentes

L'efficacité de SOLIRIS (eculizumab) dans le SHUa avait été démontrée dans 2 études de phase II non comparatives réalisées dans des populations d'adultes et d'adolescents au cours desquelles, il avait été observé une absence de MAT ou une normalisation hématologique chez une majorité de patients après 26 semaines de traitement :

- chez les patients atteints de SHUa sensibles à la plasmathérapie (**étude C08-003**) : 16/20 (80 % ; n'ont pas eu de signes de microangiopathie thrombotique et 18/20 (90 %) ont eu une normalisation hématologique.

- chez les 17 patients atteints de SHUa résistants à la plasmathérapie (**étude C08-002**) : la numération plaquettaire a augmenté en moyenne de 73 109 plaquettes/l ($IC_{95\%} = [40\ 109 ; 105\ 109]$; $p = 0,0001$) et une normalisation hématologique a été obtenue chez 14 patients (82 %).

Dans les deux études C08-003 et C08-002, l'ensemble des patients recevaient une plasmathérapie avant l'inclusion mais n'en ont pas reçu durant les 8 semaines suivant la mise sous traitement par eculizumab.

Le laboratoire avait également fourni une étude observationnelle rétrospective chez 30 patients atteints de SHUa chez lesquels des améliorations ont été observées en termes de MAT et de normalisation hématologique (principalement la numération plaquettaire), une réponse complète ayant été observée chez un tiers des patients.

La Commission avait regretté la faible qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de l'eculizumab, l'absence de données de morbidité (qualité vie, atteintes viscérales, en particulier rénale), l'absence de caractérisation de l'efficacité en fonction de l'étiologie génétique ou non du SHUa et l'absence de recherche de critères de suivi et d'arrêt du traitement, notamment dans le cas des formes non génétiques.

En conséquence, elle avait souhaité disposer de données complémentaires sur la prise en charge des patients atteints de SHUa. Des données sur les critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement par SOLIRIS étaient notamment attendues. L'utilisation de SOLIRIS (eculizumab) en dehors de l'indication de l'AMM devait être caractérisée et quantifiée.

8.2 Résumé des nouvelles données cliniques

Pour répondre à la demande de la Commission le laboratoire a fourni :

- les résultats définitifs des études de phase II **C08-003** et **C08-002**^{5,6}, dont les résultats à 26 semaines (période principale) et à 64 semaines (période d'extension) ont déjà été évalués par la Commission en 2012 ;
- deux nouvelles études de phase II non comparatives ayant évalué l'efficacité de l'eculizumab chez l'enfant âgé de 1 mois à < 18 ans (**C10-003**⁷) et chez l'adulte (**C10-004**⁸) sur le contrôle des MAT ;
- une étude de suivi à long terme (**C11-003**⁹), avec une exposition allant jusqu'à 5 ans, des patients inclus dans les 4 études de phase II et dans l'étude rétrospective C09-001r¹⁰, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'eculizumab dans le traitement du SHUa ainsi que l'impact des arrêts de traitements sur l'évolution de la maladie et le taux de rechute.
- une étude de phase IV (**STOPECU**¹¹) dont l'objectif était d'évaluer le taux de rechute après arrêt de l'eculizumab et d'identifier les facteurs favorisant les rechutes ;

⁵ Legendre, C. M. et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N. Engl. J. Med. 368, 2169–2181 (2013).

⁶ Licht, C. et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 87, 1061–1073 (2015).

⁷ Greenbaum, L. A. et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 89, 701–711 (2016).

⁸ Fakhouri, F. et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. Am. J. Kidney Dis. 68, 84–93 (2016).

⁹ Menne, J. et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. BMC Nephrol. 20, 125 (2019).

¹⁰ L'étude C09-001r a été présentée et évaluée par la CT en 2012

¹¹ Fakhouri, F. et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood 137, 2438–2449 (2021).

- les données du registre global, avec, au sein de ce registre, les données françaises ;
- les données de la littérature ;
- les données de pharmacovigilance actualisées ;
- le rapport sur l'utilisation hors AMM de SOLIRIS.

8.2.1 Données cliniques d'efficacité (dont qualité de vie)

Données finales de l'étude C08-03 (adolescents et adultes atteints de SHU atypique sensible à la plasmathérapie)

L'étude de phase II C08-03 (non comparative chez 20 patients) s'est poursuivie après la semaine 26, jusqu'à la commercialisation de SOLIRIS (eculizumab, avec une durée médiane d'exposition à l'eculizumab de 156 semaines, allant de 26 semaines à 182 semaines.

Les résultats obtenus à la semaine 26 se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude notamment sur :

- le pourcentage de patients **sans signes de MAT** pendant 12 semaines consécutives (80 % et 95 % respectivement)
- le pourcentage de patients ayant eu une **normalisation hématologique** (90 % aux deux temps de mesure)
- le pourcentage de patients ayant une **réponse complète de la MAT** (25 % et 55 % respectivement).

Données finales de l'étude C08-002 (adolescents et adultes atteints de SHU atypique résistant à la plasmathérapie)

L'étude de phase II C08-002 (non comparative chez 17 patients) s'est poursuivie après la semaine 26, jusqu'à la commercialisation de SOLIRIS (eculizumab), avec une durée médiane d'exposition à l'eculizumab de 100 semaines, allant de 2 semaines à 186 semaines.

Les résultats obtenus à la semaine 26 se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude notamment sur :

- le pourcentage de patients **sans signes de MAT** pendant 12 semaines consécutives (88 % aux deux temps de mesure)
- le pourcentage de patients ayant eu une **normalisation hématologique** (76 % et 90 % respectivement)
- le pourcentage de patients ayant une **réponse complète de la MAT** (65 % et 76 % respectivement).

Nouvelles études C10-003 (enfants et adolescents) et C10-004 (adultes)

Ces études de phase II non comparatives ont inclus 22 enfants (à partir de 1 mois) et adolescents (étude C10-003) et 41 adultes (étude C10-004) atteints de SHUa chez lesquels un traitement par eculizumab a été instauré. A l'inclusion les patients devaient avoir arrêté leur traitement par IgIV, rituximab ou autre immunosuppresseur (sauf certains cas), plasmathérapie ou dialyse chronique. Les patients devaient avoir un SHUa avec confirmation ou non d'une anomalie génétique de la protéine régulatrice du complément ou de la présence d'anticorps anti-facteur du complément et toute étiologie connue du SHU devaient avoir été écartée.

Après leur entrée dans l'étude, les patients ne pouvaient recevoir des EP/PFC dans les 96 h suivant la 1^{re} dose d'eculizumab ou une dialyse pendant les 48 h suivant la 1^{re} dose à moins que cela soit absolument nécessaire selon les critères prévus au protocole. Dans ce cas, les patients devaient recevoir 600 mg d'eculizumab dans les 60 min après chaque EP/PFC et 60 min après toutes les deux

unités de PFC. L'utilisation d'un traitement de secours devait être faite au cas par cas et validée par le sponsor de l'étude.

Les patients ont été évalués à la semaine 26 et l'étude s'est poursuivie jusqu'à la commercialisation de l'eculizumab.

Une mutation génétique ou la présence d'auto-anticorps vis-à-vis d'une protéine régulatrice du complément a été confirmée chez 50 % des patients pédiatriques et chez 51 % des patients adultes.

Chez les patients pédiatriques, 2/22 (9,1 %) et chez les patients adultes, 9/41 (22 %) ont eu une transplantation rénale avant leur entrée dans l'étude. La moitié (11/22) des patients pédiatriques et 24/41 (59 %) patients adultes étaient en dialyse à l'inclusion.

Chez les enfants et adolescents, les résultats ont montré une amélioration à la semaine 26 sur différents paramètres cliniques, qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, notamment sur :

- le pourcentage de patients ayant une **réponse de la MAT complète** (64 % et 88 % respectivement)
- le pourcentage de patients ayant eu une **normalisation hématologique** (82 % et 68 % respectivement)
- le pourcentage de patients ayant une **diminution de la créatinémie ≥ 25 %** (73 % aux deux temps de mesure).

A l'inclusion, 10/22 patients avaient une IRC de stade 5 et 4 patients de stade 4. Après 4 semaines de traitements, ils n'étaient plus que 2 en IRC de stade 5 et 2 de stade 4. A la fin de l'étude, seul un patient avait une IRC, celle-ci étant de stade 1.

Pendant les 26 premières semaines de traitement et jusqu'à la fin de l'étude 20 patients sur 22 (91 %) n'ont pas eu besoin de plasmathérapie.

De même, chez l'adulte, les résultats ont montré une amélioration à la semaine 26 sur différents paramètres cliniques, qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, notamment sur :

- le pourcentage de patients ayant une **réponse de la MAT complète** (normalisation hématologique et préservation de la fonction rénale) : 73 % et 80 % respectivement,
- le pourcentage de patients avec une **réponse complète de la MAT modifiée** (normalisation hématologique et amélioration de la fonction rénale) : 73 % et 80 % respectivement,
- le pourcentage de patients ayant eu une normalisation hématologique : 88 % et 98 % respectivement.

A l'inclusion, 27 patients (66 %) avaient une IRC de stade 5 et 6 patients (15 %) avaient une IRC de stade 4. Après 16 semaines, il n'y avait plus que 9 patients (22 %) au stade 5 et 5 patients (12 %) étaient au stade 4. A la fin de l'étude, seul un patient était encore en IRC, celle-ci étant de stade 3a.

A la semaine 26 et à la fin de l'étude 29/41 patients (71 %) n'ont pas eu besoin de EP/perfusion PFC.

En période de pré-inclusion 20 patients étaient sous dialyse. Au cours de l'étude 5 patients ont nécessité une nouvelle dialyse.

Étude C11-003 (étude de suivi à long terme de 5 études)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'eculizumab dans le traitement du SHUa et notamment l'impact des arrêts de traitement sur l'évolution de la maladie. Un total de 93 patients atteints de SHUa traités par au moins une perfusion d'eculizumab dans l'une des 5 études du programme de développement (4 études prospectives de phase II et une étude rétrospective [C09-001r]) ont été inclus dont 26 enfants/adolescents et 67 adultes.

Parmi ces patients :

- 82 (89 %) patients ont eu des périodes avec traitement et **42 (45 %) patients ont eu des périodes sans traitement** ;
- **51 (55 %) sont restés traités par eculizumab pendant toute la durée de l'étude**, tandis que 42 patients (45 % ; 17 enfants/adolescents et 25 adultes) ont eu au moins une période d'arrêt de traitement ;
- **21 patients ont repris le traitement** sur les 42 (50 %) ayant eu une période sans traitement, principalement en raison de la survenue d'une MAT, d'une altération de la fonction rénale ou la préparation à une transplantation ;
- Pour l'ensemble des patients, la médiane (min ; max) du suivi a été > 5 ans (65,7 mois [9,9 ; 102,2]).

La durée médiane (min ; max) du traitement avant le 1^{er} arrêt a été de 19,6 mois (0,2 ; 86,9) et le délai de réinstauration a été de 4,7 mois (0,7 ; 69,3).

Chez les 82 patients n'ayant pas arrêté le traitement, 2 patients ont eu une MAT.

Chez les 42 patients ayant eu des périodes d'arrêt, 10 patients ont eu une MAT hors période de traitement versus aucun au cours de la période de traitement.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les deux nouvelles études de phase II non comparatives, C10-03 chez l'enfant et l'adolescent et C10-004 chez l'adulte.

Les données chez l'enfant ne sont pas exploitables dans la mesure où l'échelle de qualité de vie utilisée (FACIT-fatigue) n'est pas adaptée aux enfants de moins de 7 ans or les patients inclus étaient âgés de 1 mois à 17 ans et parmi les patients âgés de 7 ans et plus, peu de données sont disponibles (moins de 10 patients sur 22 patients inclus pour la plupart des temps de mesure).

Étude STOPECU (étude de phase IV) sur les arrêts de traitement

Cette étude de phase IV non comparative multicentrique, réalisée en France, a évalué l'impact de l'arrêt du traitement par l'eculizumab chez 57 patients (19 adultes et 38 enfants) atteints de SHUa et traités par eculizumab lors d'un 1^{er} épisode ou d'une rechute ET en rémission lors de l'arrêt du traitement.

La rémission du SHUa (au moment de l'arrêt de l'eculizumab) était définie par une numération plaquettaire normale, l'absence d'hémolyse et soit un DFGe > 60 ml/min/1,73 m² avec un rapport protéinurie/créatininurie < 0,05 g/mmol soit une fonction rénale stable depuis au moins 6 mois.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de rechute pendant les 2 mois de suivi après l'arrêt du traitement par l'eculizumab. Sur les 57 patients inclus, 13 (23 %) ont eu une rechute, parmi lesquels 6/19 (30 %) enfants et 7/36 (19 %) adultes.

A l'inclusion, les patients étaient majoritairement de sexe masculin (56 %). Seulement 16 % des patients avaient eu > 1 épisode de SHUa.

Au début de l'épisode de SHUa, la créatinémie moyenne était de 421 mol/l et 24 (43 %) patients nécessitaient une dialyse. Les patients avaient des manifestations extra-rénales dans 43 % des cas, avec des manifestations neurologiques dans 20 % des cas et cardiaques dans 18,5 % des cas.

Parmi les 55 patients, 28 (51 %) avaient une mutation rare dans au moins un gène du complément.

La durée moyenne (min ; max) du traitement par eculizumab était de 16,5 mois (0,95 ; 59).

A l'arrêt du traitement par l'eculizumab, 17 (30 %) patients (dont un enfant) étaient au stade 3 d'IRC et quatre (7 %) au stade 4. Cinq (9 %) patients (adultes) avaient une diminution du taux plasmatique de C3 et 34 patients (63 %) un taux élevé de sC5b-9.

Au cours du suivi, 13 (23 %) patients [6/19 enfants (31 %) et 7/36 adultes (19 %)] ont eu une rechute. Le risque de rechute ne différait pas entre les enfants et les adultes. Le nombre total de rechutes était de 14 (un enfant, inclus deux fois, a connu deux rechutes).

Le détail des caractéristiques des patients ayant rechuté ou non après l'arrêt de l'eculizumab est présenté en Annexe 1.

Les rechutes ont été majoritairement secondaires à une infection, principalement virale (n = 11, 79 %). Une rechute est survenue dans le cadre d'une pancréatite aiguë d'origine alcoolique et pour 2 autres, aucun facteur déclenchant n'a été rapporté.

Les caractéristiques suivantes ont été plus fréquentes parmi les patients ayant rechuté par rapport aux patients sans rechute : la détection d'une mutation du gène du complément (92 % versus 25 %), un taux de sC5b-9 élevé à l'arrêt du traitement (92 % versus 55 %), le sexe féminin (69 % versus 36 %) et les antécédents de plus d'un épisode antérieur de SHU atypique (38 % versus 7 %).

En revanche, le recours à la dialyse au cours du dernier épisode de SHUa a été plus fréquent chez les patients sans rechute que chez les patients avec rechute (52 % versus 15 %).

Certaines mutations étaient associées à risque de rechute plus élevé : notamment chez les porteurs de variants des gènes CFH (3/6 ; 50 %) et MCP (6/12 ; 50 %).

L'eculizumab a été réinstauré chez les 13 patients ayant rechuté. Onze patients ont retrouvé leur DFG¹² basal dès le 3^e mois après la reprise de l'eculizumab. Deux patients ont eu une aggravation de leur IRC préexistante.

8.2.2 Etudes observationnelles et données d'utilisation

Etude post-inscription demandée par la Commission de la transparence (M11-001, voir Annexe 2)

Cette étude observationnelle, internationale, prospective avait pour objectif d'évaluer et caractériser la prise en charge des patients atteints de SHUa qu'ils soient ou non traités par l'eculizumab. Le registre est actif depuis juin 2013 (1^{er} patient inclus en juillet 2013) et les données présentées sont celles issues de la dernière analyse prévue au 26 juillet 2021 pour les patients français.

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de SHUa selon les critères suivants :

- diagnostic clinique du SHUa,
- avec ou sans anomalie génétique identifiée du facteur de régulation du complément ou anti-corps anti-facteur de complément,
- ADAMTS-13 > 5 % (si le test est effectué).

À la date du 26 juillet 2021, 1882 patients ont été inclus dans le registre dont 1276 ont reçu un traitement par l'eculizumab. **En France, 259 patients ont été inclus parmi lesquels 193 (74,5 %) ont été traités par l'eculizumab et 66 (25,5 %) n'ont jamais été traités.** Parmi ces patients, 181/259 patients (69,9 %) étaient des adultes (42,5 ans en moyenne, 63,5 % de femmes) et 78/259 patients (30,1 %) étaient des enfants (8,4 ans en moyenne, 57,7 % de garçons).

La durée médiane (min ; max) du traitement par l'eculizumab a été de 1,8 ans (0,0 - 11,3 ans) chez les adultes et de 1,9 ans (0,003 - 11,420) chez les enfants.

¹² DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé.

Les données ont montré, chez l'enfant comme chez l'adulte, une incidence plus fréquente des complications de la MAT, de dialyse, de transplantation rénale, de transfusion, d'EP/PPFC et d'événements liés à la thrombose chez les patients traités par eculizumab comparativement à ceux jamais traités.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution car la population des patients traités par l'eculizumab et celle de ceux qui n'ont jamais été traités ne sont pas comparables, les patients les plus sévères étant traités. Par ailleurs, le groupe des patients traités est hétérogène puisque constitué de 3 profils de patients différents : les patients qui n'ont jamais arrêté le traitement, les patients qui sont traités de façon intermittente et enfin ceux qui ont arrêté puis repris le traitement lors d'une rechute.

Par ailleurs, il doit être pris en compte le fait que l'eculizumab est utilisé en prophylaxie dans le cadre des transplantations, d'où le grand nombre de transplantations dans le groupe traité.

Ces données n'ont pas fourni d'informations sur les raisons pour lesquelles le traitement a été arrêté chez certains patients.

Etudes publiées dans la littérature sur les arrêts de traitement

Cinq publications ont étudié les arrêts de traitement par eculizumab dont :

- les deux études prospectives monocentriques d'Ardissino G. (2014, Italie)¹³ et de Chatuverdi S. (2020, USA)¹⁴,
- les publications de Fakhouri F. (2017)¹⁵ et de Ariceta G. (2021)¹⁶ se rapportant aux données du registre français et du registre global,
- l'article de Menne J. (2019)¹⁷ se rapportant aux données du suivi long terme et
- l'article de Fakhouri F (2021)¹⁸, se rapportant aux données de l'étude STOPECU.

Il ressort de ces études que les rechutes surviennent chez environ 10 à 40 % des patients, plus fréquemment en présence de mutations du gène du complément.

D'autres facteurs de risque de rechute ont été identifiés dans certaines de ces études : chez les femmes, en cas d'antécédent de SHU atypique, d'antécédent de MAT multiples, de niveau élevé de sC5b-9 à l'arrêt de l'eculizumab et de manifestations extrarénales avant l'arrêt du traitement.

Certaines mutations étaient associées à risque de rechute plus élevé, notamment chez les porteurs de variants des gènes CFH (3/6 ; 50 %) et MCP (6/12 ; 50 %).

Chez les patients ayant rechuté chez lesquels on réinstaure le traitement par eculizumab, on observe un retour de la fonction rénale au niveau avant arrêt du traitement.

Le risque de rechute paraît moindre lorsqu'il y a une surveillance étroite du patient après l'arrêt du traitement, en particulier de l'hémoglobininurie.

Les auteurs recommandent la prise en compte des facteurs de risque lors de l'arrêt du traitement et la surveillance étroite du patient et des signes de MAT.

¹³ Ardissino, G. et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2014;64:633–637

¹⁴ Chaturvedi, S. et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv.* 2021;5:1504–1512.

¹⁵ Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:50-59.

¹⁶ Ariceta, G. et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin. Kidney J.* 2021;14:2075–2084

¹⁷ Ariceta, G. et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin. Kidney J.* 2021;14:2075–2084

¹⁸ Fakhouri, F. et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137:2438–2449

Données d'utilisation sur les prescriptions hors AMM

Lors de l'examen initial de SOLIRIS (eculizumab) dans l'extension d'indication au SHUa, la Commission avait souhaité disposer de données sur les prescriptions hors AMM.

De 2014 à 2019, les cas rapportés sont issus des données de pharmacovigilance.

En 2020 et 2021, les données sont issues des certificats de vaccination anti-méningococcique qui sont remplis par le prescripteur pour chaque patient devant débuter un traitement par SOLIRIS (eculizumab) et sur lequel doit figurer l'indication pour laquelle le patient est traité, validée ou non par l'AMM.

Entre 2014 et 2021, entre 53 cas et 82 cas d'utilisation hors AMM ont été rapportés. Il convient de noter que le nombre de cas a été le plus important en 2020, ce qui coïncide avec une utilisation dans la prise en charge de la COVID 19 (17/82 cas, soit 20,7 % des cas)

Les indications hors AMM les plus fréquentes sont :

- **la MAT liée au SHU typique à shiga-toxine produite par *Escherichia coli* (STEC)** avec une diminution constante au cours du temps : 39,2 %, 47,3 % et 30,3 % de 2014 à 2015, 24,6 %, 18,8 % et 14,6 % de 2018 à 2020 et 7,5 % en 2021 ;
- **la glomérulonéphrite membranoproliférative – glomérulonéphrite à dépôt de C3 (MPGN-C3GN)** : 16,4% à 34,8 % des cas d'utilisation hors AMM ;
- **le rejet médié par anticorps (AMR)** : 17,6 % en 2014 et 2015 puis 9,1 % à 14,0 % de 2016 à 2021 ;
- **la réaction post-transfusionnelle à partir de 2018** : environ 8 % de 2018 à 2020 puis 17,0 % en 2021.

Les autres indications hors AMM rapportées chez plus d'un patient dans l'année ont été :

- la MAT post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- la MAT post-greffe (autre que allogreffe) ;
- la MAT induite par un médicament ;
- le syndrome des antiphospholipides (SAPL) / syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ;
- l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) incluant les MAF) ;
- MAT sur néoplasie/chimiothérapie (4 patients, uniquement en 2014).

Les autres indications hors AMM sont présentées en Annexe 3.

Selon le dernier rapport annuel portant sur l'année 2021, Il a été ainsi comptabilisé 53 patients ayant eu une prescription hors AMM sur un total de 994 patients, permettant d'estimer à 5,3 % la part des prescriptions hors AMM.

8.2.3 Tolérance

Selon le RCP, les données de sécurité ont été obtenues à partir de 31 études cliniques terminées qui ont inclus 1 503 patients exposés à l'eculizumab dans des populations de patients atteints de différentes pathologies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHU atypique, la MAg réfractaire et la NMOSD. La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant principalement pendant la phase d'initiation du traitement) et la septicémie à méningocoque était l'effet indésirable le plus grave.

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ont été :

- Infections et infestations : pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, herpès buccal ;
- Affections hématologiques : leucopénie, anémie ;

- Affections psychiatriques : insomnie
- Affections du système nerveux central : sensation vertigineuse, dysgueusie ;
- Affections vasculaires : hypertension ;
- Affections respiratoires : toux, douleur oropharyngée ;
- Affections gastrointestinales : diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, alopecie ;
- Troubles généraux : fièvre, fatigue, syndrome grippal.

Dans toutes les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave était la septicémie à méningocoque, qui est une forme fréquente des infections méningococciques chez les patients traités par SOLIRIS (voir rubrique 4.4 du RCP).

D'autres cas d'infections par *Neisseria* sp. ont été rapportés, y compris des cas de septicémie à *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* sp (espèce non précisée).

Des anticorps dirigés contre SOLIRIS ont été détectés chez 2 % des patients atteints d'HPN par un test ELISA, chez 3 % des patients atteints de SHU atypique et chez 2 % des patients atteints de NMOSD par un test ECL. Il n'a pas été observé d'anticorps anti-médicament dans les études cliniques contrôlées contre placebo menées dans la MAG réfractaire. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études C08-002, C08-003, C09-001r et C10-003, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez l'adulte atteint de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques apparaît similaire.

Les nouvelles données de tolérance issues des phases d'extension des études C08-03 (durée médiane d'exposition de 39 mois) et C08-002 (durée médiane d'exposition de 25 mois) ainsi que les données des nouvelles études de phase II C10-003 (médiane d'exposition de 12,6 mois) et C10-004 (médiane d'exposition de 11,9 mois) et celles issues de l'étude post-inscription sont conformes au profil de tolérance précédemment établi.

Dans l'étude C10-004 chez l'adulte, une méningite à méningocoque (relation causale probable, ayant entraîné l'arrêt du traitement et de l'étude, guérison du patient) et un sepsis à méningocoque modéré (traitement par eculizumab poursuivi, traitement antibiotique approprié, guérison) ont été rapportés.

Dans l'étude post-inscription (juillet 2013 à juillet 2021) :

Chez les enfants, un patient traité par l'eculizumab a eu une infection à méningocoque. Parmi les enfants traités (n = 58), 10 cas d'infection grave et 3 cas de sepsis et 3 cas d'insuffisance rénale ont été rapportés contre, respectivement 1 cas d'infection grave et aucun cas de sepsis ni d'insuffisance rénale parmi les enfants non traités (n = 20). Aucun cas de cancer n'a été rapporté dans aucun des groupes.

Chez les adultes, aucune infection à méningocoque ou insuffisance hépatique n'a été signalée pendant le suivi dans le registre. Des cas d'infections graves, de tumeurs malignes et d'insuffisance rénale ont été rapportés à la fois chez les patients traités et chez ceux qui ne l'ont jamais été, mais les septicémies et les réactions à la perfusion n'ont été rapportées que chez les patients traités.

Rapportées à 100 années-patients, les incidences observées entre les groupes traités et non traités ne diffèrent pas.

Depuis la date du gel de la base de l'analyse faite dans le précédent rapport du registre SHUa partagé à la HAS (07/10/2019), jusqu'à la date limite de la présente analyse (26/07/2021), 5 décès ont été rapportés chez des patients adultes ayant déjà été traités par eculizumab. Aucun de ces décès n'a été

considéré comme étant lié au traitement par l'eculizumab. Trois décès ont été rapportés chez des patients adultes jamais traités.

Le laboratoire a fourni les données du **dernier rapport périodique d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRR n°18)** couvrant la période allant du 02/10/2019 au 01/10/2021. Ce rapport est en cours d'évaluation par l'EMA. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence au cours de cette période.

Les risques importants identifiés, les risques importants potentiels et les informations manquantes figurant dans le **PGR de SOLIRIS** (eculizumab) (version 19.3 du 22/07/2019) sont les suivants :

Risques importants identifiés	Infections à méningocoques Infections graves (y compris septicémie) Infection à Aspergillus Complications graves de la microangiopathie thrombotique dues à l'arrêt du traitement chez les patients atteints de SHUa Réactions à la perfusion
Risques importants potentiels	Hémolyse grave après l'arrêt du médicament chez les patients atteints d'HPN Malignités et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN Immunogénicité Infection grave chez les nouveau-nés après exposition maternelle à l'eculizumab
Informations manquantes	Aucune

8.2.4 Discussion

Malgré des données initiales peu robustes issues d'études de phase II non comparatives (C08-002 et C08-002) et de données observationnelles, la Commission avait reconnu en 2012 l'apport thérapeutique important de SOLIRIS (eculizumab) dans la prise en charge du SHUa, maladie grave, rare, dont le besoin médical était insuffisamment couvert par la plasmaphérapie, et avait octroyé à ce médicament un SMR important et une ASMR II.

Les données finales des études de phase II, jusqu'à commercialisation de SOLIRIS (eculizumab), soit une dure médiane de 156 semaines dans l'étude C08-003 et de 100 semaines dans l'étude C08-002, ont montré le maintien à long terme des réponses obtenues à la semaine 26 sur le pourcentage de patients sans signe de MAT, de normalisation hématologique et d'amélioration de la fonction rénale.

Les nouvelles données cliniques apportées par le laboratoire, chez l'enfant à partir d'un mois et l'adulte, ont confirmé les résultats précédemment obtenus bien que le niveau de preuve reste faible (études de phase II non comparatives C10-003 et C10-004).

Ces études ont montré, après la mise sous traitement par l'eculizumab, un moindre recours à la plasmaphérapie et à la dialyse.

En ce qui concerne les demandes d'informations complémentaires de la Commission :

→ Sur la prise en charge des patients et les conditions d'arrêt et de reprise du traitement :

- L'étude C11-003 (étude de suivi à long terme de 5 études) a montré que tous les patients n'ont pas été traités en continu et qu'un peu moins de la moitié des patients (45 %) avaient eu au moins une période d'arrêt du traitement. Le traitement a été réinstauré principalement en cas de survenue d'une MAT, d'une altération de la fonction rénale ou la préparation à une transplantation. La durée médiane (min ; max) du traitement avant le 1^{er} arrêt a été de 19,6 mois (0,2 ; 86,9) et le délai de réinstauration a été de 4,7 mois (0,7 ; 69,3). La survenue d'une MAT a été plus fréquente chez les patients ayant arrêté le traitement que chez les patients sous eculizumab en continu.

- L'étude de phase IV STOPECU chez des patients normalisés ayant arrêté le traitement ainsi que les analyses issues du registre global des patients français traités par eculizumab et d'autres études observationnelles publiées dans la littérature ont permis d'identifier des causes fréquentes de rechute et les facteurs de risque de rechute. Ainsi, la survenue d'une infection (virale dans la plupart des cas) est la principale cause de rechute et les principaux facteurs de risque sont la détection d'une mutation du gène du complément et un taux de sC5b-9 élevé à l'arrêt du traitement. Certaines mutations étaient associées à un risque de rechute plus élevé : notamment chez les porteurs de variants des gènes CFH¹⁹ et MCP²⁰. Toutefois, des rechutes ont aussi été observées chez des patients sans mutation génétique. Le sexe féminin, un âge < 18 ans et les antécédents de plus d'un épisode antérieur de SHU atypique ont été identifiés comme des facteurs de risque de rechute dans certaines des études.

En revanche, le recours à la dialyse au cours du dernier épisode de SHUa a été plus fréquent chez les patients sans rechute que chez les patients avec rechute.

Les auteurs recommandent que la décision d'arrêter le traitement par l'eculizumab soit prise en tenant compte des facteurs de risque et qu'une surveillance étroite hématologique et rénale soit mise en place après l'arrêt du traitement pour permettre d'identifier rapidement la rechute et réinstaurer le traitement.

Fakouri et al (2017) ont proposé que l'arrêt du traitement puisse être envisagé chez les patients ayant reçu un traitement pendant au moins 6 mois (3 mois chez les enfants avec des mutations du gène MCP) avec stabilisation de la fonction rénale depuis plus de 3 mois chez l'adulte et une normalisation de la fonction rénale (DFGe et protéinurie) chez l'enfant. Ils proposent un algorithme décisionnel pour la poursuite ou non du traitement en fonction de la présence ou non de mutations MCP et CFH et d'anticorps anti-CFH.

Le RCP a apporté des précisions sur les conditions d'interruption du traitement :

– Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration :

« La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par eculizumab durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de l'eculizumab ne soit cliniquement justifiée. »

– Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

« Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par eculizumab, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par eculizumab, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique. Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par :

1. deux 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 ;

¹⁹ CFH : Complement Factor H.

²⁰ MCP : Membrane Cofactor Protein.

- 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 ;
- 2. ou l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'arrêt du traitement par eculizumab, il doit être envisagé : une reprise du traitement par eculizumab, 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.

Chez les patients atteints de SHUa dialysés depuis moins de 3 mois, un traitement par eculizumab sera débuté. Il faut attendre 3 à 6 mois de traitement par eculizumab avant de conclure à l'absence de bénéfice. En cas de dialyse chronique, il n'y a pas lieu de traiter par eculizumab sauf s'il existe une atteinte extra-rénale attribuée à la MAT.

Les risques infectieux (méningite à *Neisseria meningitidis* en particulier) sont à prendre en compte dans la surveillance du traitement. Pour réduire le risque d'infection, **tous les patients doivent être vaccinés selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment avec le vaccin anti-méningococcique** (voir le paragraphe 4.4 du RCP pour plus de détails). »

Par conséquent, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour définir quels sont les patients chez lesquels un arrêt du traitement par l'eculizumab peut être proposé, en fonction de l'histoire clinique du patient et des facteurs génétiques en cause.

→ Sur l'utilisation hors AMM de l'eculizumab :

Entre 2014 et 2021, le nombre de patients traités par eculizumab dans une indication hors AMM est resté stable, de l'ordre de 60-70 cas par an, en notant toutefois une augmentation en 2020 en lien avec une utilisation dans la prise en charge de la COVID 19 (82 cas au total dont 17 cas dans la COVID 19).

Les indications hors AMM les plus fréquentes sont :

- la MAT liée au SHU typique à *shiga-toxine-producing Escherichia coli* (STEC),
- la glomérulonéphrite membranoproliférative – glomérulonéphrite à dépôt de C3 (MPGN-C3GN),
- le rejet médié par anticorps (AMR)
- la réaction post-transfusionnelle (à partir de 2018)

On note une diminution au cours du temps de l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU typique à STEC.

8.3 Programme d'études

8.3.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Participation de la France dans le programme d'étude	Disponibilité des données
Registre International SHUa (M11-001) Référence HAS : EPI 425	Etude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle, collectant des données cliniques, de tolérance et de qualité de vie de patients atteints de Syndrome Hémolytique Urémique Atypique	Oui	En cours (ClinicalTrials.gov : NCT01522183)

			Etat d'avancement biannuel envoyé à la HAS Le quatrième et dernier rapport intermédiaire est soumis en pièce complémentaire de ce dossier.
Utilisation de l'eculizumab pendant la période post-partum pour le traitement du SHUa associé à la grossesse : une série de cas	Étude rétrospective observationnelle de cohorte en collaboration entre le centre Fundación Grupo de Investigación en Cuidados Intensivos y Obstetricia, Colombie et Alexion Pharma	Non	En cours (ClinicalTrials.gov : NCT03574506)

8.3.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myasthénie grave généralisée		
Registre international de patients atteints de myasthénie grave généralisée traités par des thérapies d'inhibition du C5 (ALXN-MG-501)	Étude internationale, multicentrique, observationnelle, non-interventionnelle à long terme de patients atteints de myasthénie grave généralisée traités avec des thérapies d'inhibition du complément C5 d'Alexion au moment de l'inclusion	En cours (ClinicalTrials.gov : NCT04202341)
Étude ouverte de phase 3 sur l'eculizumab chez des participants pédiatriques atteints de myasthénie grave généralisée (gMG) réfractaire (ECU-MG-303)	Étude internationale, multicentrique en ouvert, à un seul bras, pour évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'eculizumab chez les patients pédiatriques atteints de myasthénie grave généralisée réfractaire	2022 (ClinicalTrials.gov : NCT03759366)
NMOSD		
Étude ouverte de phase 2/3 à un seul bras pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'un trouble du spectre de la neuromyéélite optique récurrent (ECU-NMO-303)	Étude internationale, multicentrique, interventionnelle de phase 2/3 en ouvert à un seul bras collectant des données d'efficacité et de tolérance chez les patients pédiatriques de 2 à < 18 ans atteints de NMOSD	2022-2024 (ClinicalTrials.gov : NCT04155424)
Étude d'extension en ouvert sur l'eculizumab chez des patients avec NMO récurrente (ECU-NMO-302)	Étude de phase III, en ouvert, d'extension de l'étude ECU-NMO-301 pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'eculizumab chez les patients atteints de neuromyéélite optique (NMO) récurrente	2021-2022 (ClinicalTrials.gov : NCT02003144)
Syndrome de Guillain-Barré		
Étude pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eculizumab dans le syndrome de Guillain-Barré (ECU-GBS-301)	Étude de phase 3, prospective, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eculizumab chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré	2022 (ClinicalTrials.gov : NCT04752566)
Prééclampsie		
Étude sur la régulation du complément pour annuler les dommages systémiques dans la prééclampsie : l'étude CRUSH	Étude ouverte de phase II à un seul bras visant à déterminer si le traitement par eculizumab prolonge la grossesse par rapport à des contrôles historiques chez les femmes atteintes de prééclampsie entre 23 et 30 semaines de gestation en collaboration entre le Cedars-Sinai Medical Center, USA et Alexion Pharma.	2023 (ClinicalTrials.gov : NCT04725812)
Hémoglobinurie paroxystique nocturne		
Registre International HPN (M07-001)	Étude internationale, multicentrique, observationnelle, non interventionnelle pour évaluer la sécurité et caractériser la	En cours (ClinicalTrials.gov : NCT01374360)

9. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge initiale diffère chez l'adulte et l'enfant²¹ :

Chez l'adulte : étant donné la fréquence importante de PTT dans les cas de MAT et des SHU secondaires à une infection à shiga toxine, un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention, tant que le diagnostic demeure incertain. Dès lors que le diagnostic de SHUa est confirmé, le patient est mis sous inhibiteurs de la fraction C5 du complément (eculizumab ou ravulizumab). Le ravulizumab peut être utilisé d'emblée ou chez des patients ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. En cas d'histoire familiale de SHUa ou d'arguments étiologiques en faveur d'un SHUa, un traitement par inhibiteurs de la fraction C5 du complément peut être utilisé d'emblée.

Chez l'enfant : les inhibiteurs de la fraction C5 du complément (eculizumab ou ravulizumab) sont les traitements de première ligne vu la rareté des diagnostics différentiels hormis le SHU à STEC. Le ravulizumab peut être utilisé chez les enfants pesant ≥ 10 kg, d'emblée ou chez des patients ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab d'au moins 3 mois. La plasmathérapie n'est pas envisagée, en général, en première intention en raison des difficultés techniques liés aux voies d'abord et aux risques infectieux. Ce type de traitement ne sera proposé qu'en cas d'indisponibilité de l'eculizumab et du ravulizumab ou dans le cas particulier du nouveau-né.

Chez les patients avec anticorps anti-FH, différents protocoles peuvent être proposés pouvant comporter les échanges plasmatiques, des médicaments n'ayant pas d'AMM dans le SHUa (cyclophosphamide, rituximab, mycophénolate mofétil), l'eculizumab et/ou la corticothérapie.

Actuellement, chez les patients en insuffisance rénale terminale, la transplantation foie-rein, n'est plus recommandée devant la morbi-mortalité liée à cette technique comparée à la possibilité de transplantation rénale associée à un traitement par eculizumab au long cours avec un très bon pronostic à long terme.

Place de SOLIRIS (eculizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission sur la place de l'eculizumab dans la stratégie thérapeutique :

SOLIRIS (eculizumab), inhibiteur de la fraction C5 du complément, reste un traitement de première intention du SHUa de l'enfant (à partir de 5 kg) et de l'adulte. En l'absence de comparaison directe au ravulizumab, 2^e inhibiteur de la fraction C5 du complément ayant une AMM dans cette indication, l'eculizumab reste le traitement de référence du SHUa.

Des données cliniques complémentaires restent nécessaires pour mieux définir la population qui pourrait bénéficier le plus de SOLIRIS (eculizumab) en fonction de l'étiologie de la maladie et les patients chez lesquels un arrêt du traitement par eculizumab peut être proposé.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés, notamment les rubriques « 4.2 Posologie et mode d'administration » et « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (voir paragraphe 8.2.4 Discussion).

²¹ Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques), Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Version Février 2021. 2021. p. 63.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) est une maladie très rare, de cause génétique ou acquise, se traduisant dans 60 % des cas par une absence de régulation de la voie alterne du complément. C'est une pathologie très sévère pouvant entraîner des complications graves au niveau de différents organes du fait de la microangiopathie thrombotique médiée par le complément, en particulier au niveau du rein avec une évolution vers une insuffisance rénale terminale. Le SHUa peut engager le pronostic vital à court terme. Il est également responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage.
- ➔ SOLIRIS (eculizumab), solution à diluer pour perfusion, est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de première intention dans la prise en charge du SHUa chez l'adulte et l'enfant pesant 5 kg ou plus.
- ➔ Il existe actuellement une alternative thérapeutique médicamenteuse, le ravulizumab (autre inhibiteur du complément).

➔ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa très faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par le médicament au besoin médical :
 - un impact supplémentaire sur la morbidité, avec une quantité d'effet importante, sur le pourcentage de patients avec une réponse complète de la MAT à la semaine 26 et le maintien des réponses cliniques à plus long terme, mais reposant sur des études de phase II non comparatives et sur de faibles effectifs,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - l'impact sur l'organisation des soins du fait d'un moindre recours à la plasmathérapie et à la dialyse,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie du patient compte tenu des contraintes liées au traitement (perfusion IV nécessitant une hospitalisation toutes les 2 semaines et une surveillance régulière du patient pendant le traitement et en cas d'arrêt du traitement),

SOLIRIS (eculizumab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOLIRIS 300 mg (eculizumab), solution à diluer pour perfusion, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans une maladie grave engageant le pronostic vital en l'absence de traitement,
- des données cliniques ayant montré dans 4 études de phase II non comparatives réalisées sur de faibles effectifs de patients enfants, adolescents et adultes ayant un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) :
 - un pourcentage important à la semaine 26 de patients sans signe de MAT (microangiopathie thrombotique), avec une normalisation des paramètres hématologiques et rénaux, et le maintien des réponses cliniques à long terme,
 - la réduction du recours à la plasmathérapie et à la dialyse dans l'ensemble de ces études, malgré l'absence de données sur la qualité de vie des patients, alors que celle-ci est fortement impactée dans cette maladie,
- du fait que SOLIRIS (eculizumab) reste le traitement de référence du SHUa en l'absence d'étude comparative *versus* le ravulizumab (ULTOMIRIS),

la Commission considère que SOLIRIS 300 mg (eculizumab), solution à diluer pour perfusion, apporte toujours une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) qui comprend ULTOMIRIS (ravulizumab).

10.3 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 eculizumab¹⁸. Selon les données mentionnées dans l'avis de la Commission de la Transparence pour ULTOMIRIS, « les données recueillies par le laboratoire d'immunologie biologique de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), laboratoire de référence pour l'étude du complément ont permis de préciser l'estimation du nombre de patients atteints de SHU atypique en France. D'après les données recueillies par ce laboratoire :

- 515 patients atteints de SHUa étaient connus en France à la fin de l'année 2018, comparés à 375 patients (215 adultes, 160 enfants) à la fin de l'année 2012,
- et un diagnostic de 34 nouveaux cas de SHUa chaque année en moyenne (compris entre 22 et 44 sur les années de 2010 à 2018). »¹

La population des patients atteints de SHUa peut donc être estimée à $515 + (4 \times 34) = 651$ patients en 2022 et la population incidente entre environ 20 et 40 nouveaux patients par an.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 juillet 2022. Date d'examen : 8 mars 2023. Date d'adoption : 22 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Contribution de l'association AIRG France
Expertise externe	Non
Présentations concernées	SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 571 138 4 1)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 juin 2007 Extension d'indication dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (variation de type II – procédure centralisée) : 24 novembre 2011. Modification du 19 février 2021 de la section 4.2 du RCP en ajoutant la prise en charge à domicile comme une alternative de la prise en charge en milieu hospitalier pour l'ensemble de ses indications. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie. Médicament orphelin : - Hémoglobinurie paroxystique nocturne : 17/10/2003 - Syndrome hémolytique et urémique atypique : 24/07/2009 - Maladie du spectre de la neuromyéélite optique : 05/08/2013 - Myasthénie acquise généralisée (MAG) : 29/07/2014
Code ATC	L04AA25

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

13. Annexes

13.1 ANNEXE 1 : Résultats de l'étude SPOTECU

Tableau des caractéristiques des patients ayant rechuté ou non après l'arrêt de l'eculizumab :

	Patients ayant re- chuté (n = 13)*	Patients n'ayant pas re- chuté (n = 42)	p-value
< 18 ans	6 (46 %)	13 (31 %)	0,34
Femme/Homme	9 (69 %) / 4(31 %)	15 (36 %) / 27 (64 %)	0,03
> 1 épisode de SHU atypique avant l'inclusion dans l'étude**	5 (38 %)	3 (7 %)	0,01
Nécessité d'une dialyse lors du dernier épisode de SHU atypique avant l'arrêt de l'eculizumab	2 (15 %)	22 (52 %)	0,02
Manifestations extra-rénales	3 (23 %)	21 (53 %) ^a	0,06
Durée du traitement par l'eculizumab (mois)	23,3 [3,3 ; 59,3]	14 [0,95 ; 57,4]	0,28
Mutations du gène du complément	12 (92 %)	16 (25 %)	0,0009
Pas de mutation / présence d'auto-anticorps	0 (0 %)	4 (9 %)	0,5
Ni mutation ni auto-anticorps	1 (7 %) ^{***}	22 (53 %)	0,004
Nombre de rechutes après l'arrêt de l'eculizumab	14	-	-

A l'arrêt de l'eculizumab (inclusion)

Créatininémie (mol/l)			
Tous	82 [32 ; 245]	102 [26 ; 305]	0,12
Enfants	39 [32 ; 52]	56 [26 ; 134]	0,15
Adultes	126 ^c [64 ; 245]	123 [61 ; 305]	0,96
DFGe (ml/min/1,73 m ²)			
Tous	87 [27 ; 169]	78 [19 ; 130]	0,57
Enfants	123 [79 ; 169]	106 [55 ; 124]	0,19
Adultes	52 [27 ; 89]	65 [19 ; 130]	0,25
IRC stade 3	4 (30 %)	13 (31 %)	0,9
IRC stade 4	1 (7 %)	3 (7 %)	1
sC5b-9 ≥ 300 ng/ml à l'inclusion	11 /12 (92 %) ^b	23 /41 (56 %) ^b	0,04

A la dernière visite de suivi

Durée du suivi (mois) avant la rechute			
Tous	9,3 [1,6 ; 22,1]	23 [6,7 ; 24]	< 0,0001
Enfants	10,9 [5,4 ; 17,2]	23,1 [18,1 ; 24]	< 0,0001
Adultes	8 [1,6 ; 22,1]	22,9 [6,7 ; 24]	< 0,0001
Durée du suivi (mois) après la rechute			
Tous	13,2 [2,7 ; 23,7]	-	
Enfants	10,9 [2,8 ; 18,3]	-	
Adultes	14,9 [2,7 ; 23,7]	-	
Créatininémie (mol/l)			

Tous	135 [32 ; 881]	107 [25 ; 287]	0,21
Enfants	41 [32 ; 53]	59 [25 ; 144]	0,19
Adultes	229 [64 ; 881]	128 [58 ; 287]	0,57
DFGe			
Tous	89 [6 ; 199]	79 [21 ; 194]	0,70
Enfants	131 [84 ; 199]	118 [43 ; 194]	0,48
Adultes	46 [6 ; 89]	61 [21 ; 128]	0,17
DFGe < 30 ml/min/1,73 m²)			
Tous	2 (14 %)	3 (7 %)	0,59
Enfants	0	0	-
Adultes	2 (29 %)	3 (10 %)	0,24

*, un enfant a été inclus deux fois dans l'étude pendant deux périodes distinctes de traitement par l'eculizumab et a connu deux rechutes. **, un épisode de SHU en dehors d'une période de traitement par l'eculizumab. ***, le patient a été diagnostiqué comme ayant un déficit héréditaire en ADAMTS-13 après la fin de l'étude. a, les données manquent pour deux patients. b, les données manquent pour un patient.

Toutes les valeurs sont des pourcentages ou des moyennes avec l'intervalle [min ; max].

13.2 ANNEXE 2 : Données du registre internationale du SHU atypique (M11-001)

Référence	Étude observationnelle, non interventionnelle, multicentrique et multinationale de patients atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (registre SHUa) (M11-001)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01522183
Objectif principal du registre	Evaluer et caractériser la prise en charge des patients atteints de SHU atypique qu'ils soient ou non traités par l'eculizumab ou ravulizumab (seules les données concernant l'eculizumab sont présentées).
Type de l'étude	Etude observationnelle, non interventionnelle, multicentrique et multinationale conçue pour recueillir de manière prospective : – des informations sur la sécurité et l'efficacité à long terme de l'eculizumab chez les patients ayant reçu un diagnostic de SHU atypique et qui ont reçu ou continuent de recevoir de l'eculizumab (dénommés ci-après « patients traités »). – des données comparatives sur les patients atteints de SHU atypique qui n'ont jamais été traités par l'eculizumab (dénommés ci-après « patients jamais traités »). A la date du gel de la base des données du 26 juillet 2021, 40 sites étaient actifs en France.
Date et durée de l'étude	Le registre est actif depuis juin 2013 et le premier patient a été inclus en France en juillet 2013 (premier patient adulte inclus le 2 juillet 2013 et premier patient pédiatrique le 17 juillet 2013). Date du gel de la base des données : 26 juillet 2021. Date du rapport : 31 janvier 2022 (4e et dernier rapport).
Principaux critères d'inclusion	Patients de sexe masculin ou féminin de tout âge, y compris les mineurs, chez qui un diagnostic de SHU atypique a été posé. Le diagnostic du SHU atypique comprend : – diagnostic clinique du SHU atypique. – avec ou sans anomalie génétique identifiée du facteur de régulation du complément ou anticorps anti-facteur de complément. – ADAMTS-13 > 5 % (si le test est effectué). Consentement éclairé écrit (du patient ou du parent/tuteur si le patient est mineur).
Principaux critères de non-inclusion	SHU à E. coli producteur de Shiga-toxines. Incapacité à donner un consentement écrit par le patient ou un parent/tuteur légal.

Critères évalués	Le pourcentage de patients chez lesquels sont survenus les événements suivants : – infections (<i>Aspergillus</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>N. gonorrhea</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, ou autres bactéries encapsulées), – septicémies, – réactions à la perfusion, – immunogénicité, – insuffisance hépatique, – insuffisance rénale, – malignité, – décès, – grossesse (événements maternels et fœtaux, y compris l'allaitement et le suivi des nouveau-nés pendant 3 mois après l'accouchement) Délai d'apparition (première apparition et apparition ultérieure) des événements cités ci-dessus. Manifestations de MAT telles que : – Hypertension, y compris l'hypertension maligne – Thrombose – MAT prouvée par biopsie – Crise d'épilepsie – Aggravation de la fonction rénale – Protéinurie (définie comme > 1+, > 30 mg/dL) – Hématurie (> 50 globules rouges/champ) nouvelle ou aggravée – Aggravation de l'anémie hémolytique – Maladie ou symptômes cardiovasculaires – Maladie ou symptômes pulmonaires – Maladie ou symptômes neurologiques – Maladie ou symptômes gastro-intestinaux – Autre complication/ manifestation de MAT Traitement par : – Échange plasmatique/perfusion plasmatique – Dialyse – Transfusions sanguines Modification de l'un des paramètres biologiques suivants : – Diminution cliniquement significative de la numération plaquettaire (> 25 % ou plus depuis la dernière visite ou la dernière mesure rapportée) en dessous de la limite inférieure de normale pour le laboratoire d'analyse. – Augmentation cliniquement significative de la créatinine sérique (> 25 % ou plus depuis la dernière visite ou la dernière mesure rapportée) au-dessus de la limite supérieure de la normale pour le laboratoire d'analyse. – Augmentation cliniquement significative du taux de LDH (> 25 % ou plus depuis la dernière visite ou mesure rapportée) au-dessus de la limite supérieure de la normale pour le laboratoire d'analyse.
Définition des périodes d'exposition à l'eculizumab pour les patients du groupe traité	Les patients sont classés selon une variable binaire selon qu'ils aient été traités ou non par l'eculizumab. On distingue, au sein du groupe des patients traités les périodes d'exposition au traitement comme suit : – Population actuellement exposée à l'eculizumab : personne-temps sur l'intervalle de temps compris entre la première administration de l'eculizumab et 3 semaines après la dernière administration de l'eculizumab (peut inclure les patients qui n'ont jamais arrêté le traitement, les patients qui sont traités de façon intermittente et enfin ceux qui ont arrêté puis repris le traitement lors d'une rechute). – Population récemment exposée à l'eculizumab : personne-temps sur l'intervalle de temps compris entre 3 et 8 semaines après la dernière administration de l'eculizumab (période proche de l'arrêt du traitement - peut inclure les patients qui n'ont jamais arrêté le traitement, les patients qui sont traités de façon intermittente et enfin ceux qui ont arrêté puis repris le traitement lors d'une rechute). – Population anciennement exposée à l'eculizumab : personne-temps sur l'intervalle de temps compris entre 8 semaines après la dernière administration et la dernière visite de suivi dans le registre (période de suivi après arrêt et sans reprise).

Résultats

→ Effectif du registre

À la date 26 juillet 2021, 1882 patients ont été inclus dans le registre dont 1276 ont reçu un traitement par l'eculizumab. En France, 259 patients ont été inclus dont 193 (74,5 %) ont été traités par l'eculizumab et 66 (25,5 %) n'ont jamais été traités. Parmi ces patients, 181/259 patients (69,9 %) étaient des adultes et 78/259 patients (30,1 %) étaient des enfants.

→ Exposition à l'eculizumab

Le délai médian (min ; max) entre le diagnostic de SHU atypique et l'instauration du traitement par l'eculizumab était de 0,1 an (-0,0 ; 26,7 ans) chez les adultes et de 0 (-0,05 ; 16,08) chez les enfants.

La durée médiane (min ; max) du traitement par l'eculizumab a été de 1,8 ans (0,0, 11,3 ans) chez les adultes et de 1,9 ans (0,003 ; 11,420) chez les enfants.

Sur les 193 patients effectivement traités par eculizumab, 96 ont arrêté le traitement (69 adultes et 27 enfants) :

- 44 (27 adultes et 17 enfants) sur décision de l'investigateur,
- 26 (18 adultes et 8 enfants) pour manque d'efficacité,
- 9 (6 adultes et 3 enfants) pour événement indésirable,
- 3 (adultes) pour décès et
- 25 (16 adultes et 9 enfants) en raison de la stabilisation de leurs symptômes.

Parmi les 93 patients ayant arrêté le traitement au cours de l'étude, le traitement a été réinstauré chez 18 patients (14 adultes et 4 enfants) :

- dont 6 (3 adultes et 3 enfants) en raison de la réapparition/aggravation des symptômes et
- 2 patients (1 adulte et 1 enfant) après gestion/résolution d'un événement indésirable (4 pour raison autre, et 9 patients avec données manquantes).

Le délai médian (min ; max) entre la première interruption et la reprise du traitement était de 366,5 jours (7,0, 1975,0 jours) chez les adultes et de 239,5 jours (12,0 ; 1258,0) chez les enfants.

→ Principales caractéristiques des patients

– Chez l'enfant (n = 78) :

A l'inclusion dans le registre, les enfants étaient âgés de 8,4 ans en moyenne, la majorité étant âgés de 5 à 11 ans (43,6 %) et de 12 à 17 ans (28,2 %). Ils étaient majoritairement de sexe masculin (57,7 %).

Le délai moyen entre le diagnostic de SHU atypique et l'inscription au registre était de 4,8 ans ($\pm$ 4,96).

Avant l'inscription au registre, 70,5 % des patients étaient déjà traités par l'eculizumab.

Concernant la fonction rénale, 6 enfants (7,7 %) avaient eu une transplantation rénale, 33,3 % avaient eu recours à la dialyse et 23,1 % avaient une insuffisance rénale. Plus de 2/3 des patients (69,2 %) avaient reçu des transfusions et 1/3 (33,3 %) ont été traités par plasmaphérapie.

Le score moyen FACIT-Fatigue à l'inclusion était de 44,9 ($\pm$ 6,27).

– Chez l'adulte (n = 181) :

A l'inclusion dans le registre, les patients étaient âgés de 42,5 ans en moyenne, majoritairement de sexe féminin (63,5 %).

Le délai moyen entre le diagnostic de SHU atypique et l'inscription au registre était de 5,8 ans ($\pm$ 7,24).

Avant l'inscription au registre, 71,3 % des patients étaient déjà traités par l'eculizumab.

Concernant la fonction rénale, 51 patients (28,2 %) avaient eu une transplantation rénale, 61,3 % avaient eu recours à la dialyse et 32,0 % avaient une insuffisance rénale. Un peu moins de la moitié des patients (47,0 %) avaient reçu des transfusions et 65,2 % ont été traités par plasmathérapie.

Le score moyen FACIT-Fatigue à l'inclusion était de 36,6 ($\pm$ 12,46).

→ Résultats sur la survenue des événements cliniques dans les sous-groupes de patients traités ou non

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1 pour les enfants et dans le Tableau 2 pour les adultes dans les sous-groupes de patients traités ou non par eculizumab.

Les données présentées dans ce tableau montrent, chez l'enfant comme chez l'adulte, une incidence plus fréquente des complications de la MAT, de dialyse, de transplantation rénale, de transfusion, d'EP/PPFC et d'événements liés à la thrombose chez les patients traités par eculizumab comparativement à ceux jamais traités.

Chez l'enfant, les événements les plus fréquents ont été les transfusions (16,81/100 patients-années, IC95% = [12,67 ; 21,89]), les EP/PFC (6,11/100 patients-années, IC95% = [3,73 ; 9,44]) et les complications de la MAT (9,48/100 patients-années, IC95% = [6,44 ; 13,45]).

Chez l'adulte, les événements les plus fréquents chez les patients traités ont été les transfusions (7,02/100 patients-années, IC95% = [5,27 ; 9,16]) et la dialyse (6,4/100 patients-années, IC95% = [4,60 ; 8,27]).

Ces résultats sont à interpréter avec précaution car la population des patients traités par l'eculizumab et celle de ceux qui n'ont jamais été traités ne sont pas comparables, les patients les plus sévères étant traités. Par ailleurs le groupe des patients traités est hétérogène puisque constitué de 3 profils de patients différents : les patients qui n'ont jamais arrêté le traitement, les patients qui sont traités de façon intermittente et enfin ceux qui ont arrêté puis repris le traitement lors d'une rechute.

Par ailleurs, il doit être pris en compte le fait que l'eculizumab est utilisé en prophylaxie dans le cadre des transplantations, d'où le grand nombre de transplantations dans le groupe traité.

Tableau 1. Survenue des événements cliniques chez les enfants

Variables	Patients < 18 ans		
	Patients traités par l'eculizumab (n = 58)	Patients jamais traités par l'eculizumab (n = 20)	Total chez les enfants (N = 78)
COMPLICATIONS DE MAT			
Nombre de patients avec événement	15	1	16
Nombre d'événements	31	1	32
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients années, IC _{95%}	9,48 [6,44 ; 13,45]	1,47 [0,04 ; 8,19]	8,10 [5,54 ; 11,43]
TRANSPLANTATION RENALE			
Nombre de patients avec événement	3	0	3
Nombre d'événements	3	0	3
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,92 [0,19 ; 2,68]	0,00 [0,00 ; 4,40]	0,76 [0,16 ; 2,22]
DIALYSE			

Variables	Patients < 18 ans		
	Patients traités par l'eculizumab (n = 58)	Patients jamais traités par l'eculizumab (n = 20)	Total chez les enfants (N = 78)
Nombre de patients avec événement	9	1	10
Nombre d'événements	13	1	14
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,97 [2,12 ; 6,80]	1,47 [0,04 ; 8,19]	3,54 [1,94 ; 5,94]

TRANSFUSIONS

Nombre de patients avec événement	24	0	24
Nombre d'événements	55	0	55
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	16,81 [12,67 ; 21,89]	0,00 [0,00 ; 4,40]	13,92 [10,49 ; 18,12]

EP/PFC

Nombre de patients avec événement	9	2	11
Nombre d'événements	20	3	23
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	6,11 [3,73 ; 9,44]	4,41 [0,91 ; 12,89]	5,82 (3,69 ; 8,73)

EVENEMENTS LIES A LA THROMBOSE

Nombre de patients avec événement	1	0	1
Nombre d'événements	1	0	1
Patients-années	327,09	68,04	395,13
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,31 [0,01 ; 1,70]	0,00 [0,00 ; 4,40]	0,25 [0,01 ; 1,41]

Tableau 2. Survenue des événements cliniques chez les adultes

Variables	Patients ≥ 18 ans		
	Patients traités par l'eculizumab (n = 135)	Patients jamais traités par l'eculizumab (n = 46)	Total chez les adultes (N = 181)

Complications de MAT

Nombre de patients avec événement	19	2	21
Nombre d'événements	27	3	30
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,51 [2,31 ; 5,10]	1,78 [0,37 ; 5,20]	3,20 [2,16 ; 4,57]

Transplantation rénale

Nombre de patients avec événement	25	0	25
Nombre d'événements	27	0	27
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,51 [2,31 ; 5,10]	0,00 [0,00 ; 1,78]	2,88 [1,90 ; 4,19]

Dialyse

Variables	Patients ≥ 18 ans		
	Patients traités par l'eculizumab (n = 135)	Patients jamais traités par l'eculizumab (n = 46)	Total chez les adultes (N = 181)
Nombre de patients avec événement	29	2	31
Nombre d'événements	48	2	50
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	6,24 [4,60 ; 8,27]	1,19 [0,14 ; 4,29]	5,33 [3,96 ; 7,03]
Transfusions			
Nombre de patients avec événement	32	2	34
Nombre d'événements	54	2	56
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	7,02 [5,27 ; 9,16]	1,19 [0,14 ; 4,29]	5,97 [4,51 ; 7,75]
EP/PFC			
Nombre de patients avec événement	11	0	11
Nombre d'événements	24	0	24
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,12 [2,00 ; 4,64]	0,00 [0,00 ; 1,78]	2,56 [1,64 ; 3,81]
événements liés à la thrombose			
Nombre de patients avec événement	5	0	5
Nombre d'événements	6	0	6
Patients-années	769,54	168,51	938,05
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,78 [0,29 ; 1,70]	0,00 [0,00 ; 1,78]	0,64 [0,23 ; 1,39]

➔ Résultats sur la survenue des événements cliniques en fonction de la période d'exposition

Les résultats sur la survenue des événements cliniques en fonction de la période d'exposition sont présentés dans le Tableau 3 chez l'enfant et dans le Tableau 4 chez l'adulte.

Chez les enfants exposés à l'eculizumab, les patients ayant une exposition actuelle ont eu une incidence plus importante (événements pour 100/patients-années, [IC_{95%}]) comparativement aux patients ayant une exposition ancienne des événements cliniques suivants :

- complications de la MAT : 11,94 [8,06 ; 17,04] versus 0,00 [0,00 ; 4,05]
- transfusions : 21,89 [16,49 ; 28,49] versus 0,00 [0,00 ; 4,05]
- EP/PFC : 7,96 [4,86 ; 12,29] versus 0,00 [0,00 ; 4,05]
- dialyse : 4,38 [2,19 ; 7,83] versus 0,00 [0,00 ; 4,05].

Chez les adultes exposés à l'eculizumab, les patients ayant une exposition actuelle ont eu une incidence plus importante (événements pour 100/patients-années, [IC_{95%}]) comparativement aux patients ayant une exposition ancienne des événements suivants :

- dialyse : 7,22 [5,16 ; 9,84] versus 2,84 [1,04 ; 6,19]
- transfusions : 8,49 [6,24 ; 11,29] versus 2,84 [1,04 ; 6,19]
- EP/PFC : 3,97 [2,49 ; 6,02] versus 0,47 [0,01 ; 2,64].

Globalement, les patients adultes ayant une exposition ancienne à l'eculizumab ont une incidence plus importante d'événements cliniques que chez l'enfant, suggérant un moins bon contrôle de la maladie chez les adultes après l'arrêt du traitement, toutefois, on n'observe pas d'effet rebond, les incidences restant inférieures à celles des patients actuellement exposés.

Tableau 3. Pourcentage d'événements cliniques au cours du suivi par période d'exposition survenus chez les enfants du groupe « traité »

Variables	Enfants ayant déjà un traitement		
	Exposition actuelle N = 58	Exposition récente N = 23	Exposition ancienne N = 19
Complications de MAT rapportées par l'investigateur			
Nombre de patients avec événement	14	1	0
Nombre d'événements	30	1	0
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	11,94 [8,06 ; 17,04]	53,17 [1,35 ; 296,22]	0,00 [0,00 ; 4,05]
Transplantation rénale			
Nombre de patients avec événement	2	0	1
Nombre d'événements	2	0	1
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,80 [0,10 ; 2,88]	0,00 [0,00 ; 159,27]	1,35 [0,03 ; 7,53]
Dialyse			
Nombre de patients avec événement	7	2	0
Nombre d'événements	11	2	0
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	4,38 [2,19 ; 7,83]	106,33 [12,88 ; 384,11]	0,00 [0,00 ; 4,05]
Transfusions			
Nombre de patients avec événement	24	0	0
Nombre d'événements	55	0	0
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	21,89 [16,49 ; 28,49]	0,00 [0,00 ; 159,27]	0,00 [0,00 ; 4,05]
EP/PFC			
Nombre de patients avec événement	9	0	0
Nombre d'événements	20	0	0
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	7,96 [4,86 ; 12,29]	0,00 [0,00 ; 159,27]	0,00 [0,00 ; 4,05]
Événements liés à la thrombose			
Nombre de patients avec événement	1	0	0
Nombre d'événements	1	0	0
Patients-années	251,26	1,88	73,95
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,40 [0,01 ; 2,22]	0,00 [0,00 ; 159,27]	0,00 [0,00 ; 4,05]

Tableau 4. Taux d'événements cliniques au cours du suivi par période d'exposition survenus chez les patients adultes du groupe « traité » (source : rapport du registre SHU atypique, tableau 7)

Variables	Patients adultes ayant reçu un traitement		
	Exposition actuelle N = 135	Exposition récente N = 55	Exposition ancienne N = 50
Complications de MAT rapportées par l'investigateur			
Nombre de patients avec événement	16	2	3
Nombre d'événements	22	2	3
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,97 [2,49 ; 6,02]	41,44 [5,02 ; 149,68]	1,42 [0,29 ; 4,16]
Transplantation rénale			
Nombre de patients avec événement	21	0	5
Nombre d'événements	22	0	5
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,97 [2,49 ; 6,02]	0,00 [0,00 ; 62,06]	2,37 [0,77 ; 5,53]
Dialyse			
Nombre de patients avec événement	25	2	5
Nombre d'événements	40	2	6
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	7,22 [5,16 ; 9,84]	41,44 [5,02 ; 149,68]	2,84 [1,04 ; 6,19]
Transfusions			
Nombre de patients avec événement	31	1	4
Nombre d'événements	47	1	6
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	8,49 [6,24 ; 11,29]	20,72 [0,52 ; 115,43]	2,84 [1,04 ; 6,19]
EP/PFC			
Nombre de patients avec événement	11	1	1
Nombre d'événements	22	1	1
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	3,97 [2,49 ; 6,02]	20,72 [0,52 ; 115,43]	0,47 [0,01 ; 2,64]
Événements liés à la thrombose			
Nombre de patients avec événement	2	0	3
Nombre d'événements	3	0	3
Patients-années	553,74	4,83	210,97
Événements/100 patients-années, IC _{95%}	0,54 [0,11 ; 1,58]	0,00 [0,00 ; 62,06]	1,42 [0,29 ; 4,16]

Pour les Tableaux 3 et 4 : selon la définition du plan d'analyse statistique, la période d'exposition actuelle comprend la période d'exposition récente et la période d'exposition antérieure. Un patient peut être compté plus d'une fois.

- **Population actuellement exposée à l'eculizumab** : population suivie dans l'intervalle de temps compris entre la première administration de l'eculizumab et 3 semaines après la dernière administration de l'eculizumab.

- **Population récemment exposée à l'eculizumab** : population suivie dans l'intervalle de temps compris entre 3 et 8 semaines après la dernière administration de l'eculizumab.

- **Population anciennement exposée à l'eculizumab** : population suivie dans l'intervalle de temps compris entre 8 semaines après la dernière administration et la dernière visite de suivi dans le registre.

➔ Résultats de tolérance

Chez les enfants, un patient traité par l'eculizumab a eu une infection à méningocoque. Parmi les enfants traités (n = 58), 10 cas d'infection grave et 3 cas de sepsis et 3 cas d'insuffisance rénale ont été rapportés contre, respectivement 1 cas d'infection grave et aucun cas de sepsis ni d'insuffisance rénale parmi les enfants non traités (n = 20). Aucun cas de cancer n'a été rapporté dans aucun des groupes.

Chez les adultes, aucune infection à méningocoque ou insuffisance hépatique n'a été signalée pendant le suivi dans le registre. Des cas d'infections graves, de tumeurs malignes et d'insuffisance rénale ont été rapportés à la fois chez les patients traités et chez ceux qui ne l'ont jamais été, mais les septicémies et les réactions à la perfusion n'ont été rapportées que chez les patients traités.

Rapportées à 100 années-patients, les incidences observées entre les groupes traités et non traités ne diffèrent pas.

Depuis la date du gel de la base de l'analyse faite dans le précédent rapport du registre SHUa partagé à la HAS (07/10/2019), jusqu'à la date limite de la présente analyse (26/07/2021), 5 décès ont été rapportés chez des patients adultes ayant déjà été traités par eculizumab. Aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié au traitement par l'eculizumab. Trois décès ont été rapportés chez des patients adultes jamais traités.

13.3 ANNEXE 3 : Utilisation hors AMM de l'eculizumab de 2014 à 2021

Indications non validées par l'AMM	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
MPGN-C3GN	12	13	15	14	15	24	17	10
Réaction post-transfusionnelle retardée	2	1	2	2		6	6	9
Réaction post-transfusionnelle -patients drépanocytaires				4	5			
AMR (rejet médié par anticorps)	13	13	6	8	8	7	9	7
SHU typique – STEC	29	35	20	13	14	13	12	4
NMOSD pédiatrique								4
Neuromyéélite optique	1							
MAT post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	4		8		3	4	2	3
MAT post-greffe (autres que allogreffe)				8	1	2	3	1
MAT (autres)			4		1	3	2	4
MAT (autres) ou induite par les médicaments				3			1	
MAT induite par les médicaments					2	2	1	3
Maladie de Degos					1	1		3
SAPL (incluant les CAPS)	1	3	5	3	2	5	5	2
SHU secondaire à un SAPL	1							
Anémie hémolytique auto-immune (AHAI incluant les MAF)				1	1	2	3	2
Anémie hémolytique intravasculaire avec MAT				1				
Anémie hémolytique sévère post-allo-greffe de moelle osseuse				1				
Déficit en CD55				1			1	1

MAT sur néoplasie/chimiothérapie	4	1						
Polyradiculonévrite	1							
Maladie des agglutinines froides	1				1			
SHU secondaire à une hypertension artérielle maligne	1							
SHU non spécifié		2						
MAT post-partum								
HELLP syndrome avec MAT résistante aux EP	1							
Post maladie infectieuse NOS		1						
Nécrose corticale		1						
Rejet vasculaire		1						
Dermatomyosite			1					
Vascularite à ANCA					1			
Vascularite urticarienne hypocomplémentique (VUH)				1			1	
Suspicion de vascularite avec anomalie du complément								
Beta-thalassémie avec risque d'hémolyse					1			
Purpura rhumatoïde							1	
Néphropathie à IgA							1	
Atteinte rénale non spécifiée					1			
MAT rénale				2				
COVID 19							17	
Indication non communiquée	1	2	3					
Total	73	74	66	63	57	69	82	53 (100 %)

SOLIRIS 300 mg, 22 mars 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr