



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 septembre 2012

SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon de 30 ml (solution à 10 mg/ml) (CIP : 34009 571 1384 1)

ALEXION Pharma France

éculizumab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie ou en pédiatrie.

Médicament orphelin

Date de l'AMM : 21 juin 2007 (procédure centralisée)

Modification du 24 novembre 2011 : extension d'indication au traitement du syndrome hémolytique urémique et atypique

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication au traitement du syndrome hémolytique urémique atypique (SHU atypique).

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Eculizumab

1.2. Indication

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

- d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN).

Les preuves du bénéfice clinique de Soliris dans le traitement des patients atteints d'HPN sont limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions.

- **de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique).** »

1.3. 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 et/ou rénaux.

Posologie

Dans l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) : voir RCP

Dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique) :

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

- Phase initiale : 900 mg de Soliris par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines,
- Phase d'entretien : 1200 mg de Soliris par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes à la cinquième semaine, suivie de 1200 mg de Soliris par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1¹).

La posologie dans le SHU atypique chez les enfants (de moins de 12 ans) et les adolescents (12 à 18 ans) est :

Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
≥ 40 kg	900 mg / semaine pendant 4 semaines	1200 mg à la 5 ^e semaine puis 1200 mg toutes les 2 semaines
30 - <40 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 - <30 kg	600 mg / semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - <20 kg	600 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 - <10 kg	300 mg / semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines

¹ Du RCP

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) concomitante :

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 à 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 à chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique	
Transfusion de plasma frais congelé	≥ 300 mg	300 mg par unité de plasma frais congelé	60 minutes avant la transfusion de chaque unité de plasma frais congelé

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6¹.

Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus. Soliris ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

La solution diluée de Soliris doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de Soliris de la lumière pendant son administration au patient.

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

Population pédiatrique :

Chez les patients atteints d'HPN, aucune donnée n'est disponible dans la population pédiatrique. Chez les patients atteints de SHU atypique, le mode d'administration de Soliris et le même quel que soit l'âge.

Personnes âgées : Soliris peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec Soliris chez ce type de patients soit encore limitée.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.1¹).

Insuffisance hépatique : la sécurité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

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 soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4¹). »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L : Agents antinéoplasique et immunomodulateurs
L04 : Agents immunosuppresseurs
L04A : Agents immunosuppresseurs
L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs
L04AA25 : Éculizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autres médicaments à même visée thérapeutique.

Les autres traitements du SHU atypique sont les échanges plasmatiques (EP) et les perfusions de plasma frais congelé (PFC).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni :

- deux études de phase II, non comparatives, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'éculizumab chez 20 patients (étude C08-003) et 17 patients (étude C08-002), adultes et adolescents, atteints de SHU atypique ;
- une étude rétrospective sur 30 patients (étude C09-001r) ;
- 20 cas rapportés dans la littérature. En raison de la rareté de la maladie, ces cas sont considérés.

Le SHU atypique est une pathologie systémique très rare, d'origine génétique, sévère, engageant le pronostic vital, et consistant en une microangiopathie thrombotique médiée par une dérégulation de la voie alterne du complément. Son expression clinique est caractérisée par :

- une anémie mécanique avec présence de schizocytes,
- une thrombocytopénie ou diminution de la numération plaquettaire,
- une atteinte systémique d'organes vitaux (atteinte pouvant entre autre être rénale avec une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, neurologique, gastro-intestinale, cardiovasculaire).

3.1. Efficacité

3.1.1. Etudes cliniques C08-003 et C08-002

Objectif des études :

L'étude C08-003 a été réalisée chez des patients adultes/adolescents atteints d'un SHU atypique sensible à la plasmathérapie ayant une numération plaquettaire stable et une insuffisance rénale chronique, traités par échanges plasmatiques (EP) ou perfusions de plasma frais congelé (PFC) depuis au moins 8 semaines.

Chez ces patients, il était attendu du traitement par éculizumab : le contrôle du processus de microangiopathie thrombotique systémique médiée par le complément, la diminution ou l'arrêt des EP ou perfusions de PFC, la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale, et un gain significatif de qualité de vie.

L'étude C08-002 a été réalisée chez patients adultes/adolescents atteints de SHU atypique résistants à la plasmathérapie ayant une microangiopathie thrombotique systémique évolutive (numération plaquettaire abaissée et LDH élevées) et une atteinte d'organe vital (insuffisance rénale).

Chez ces patients, il était attendu du traitement par éculizumab : la réduction de la microangiopathie thrombotique systémique en inhibant l'activation terminale du complément, l'amélioration ou la préservation de la fonction rénale, la diminution ou l'arrêt des EP ou des perfusions de PFC et amélioration de l'anémie hémolytique et de la qualité de vie.

Critères d'inclusion :

Tableau 1 : Critères d'inclusion des études C08-003 et C08-002

Etude C08-003	Etude C08-002
Homme ou femme, âge ≥ 12 ans, poids ≥ 40 kg, atteint de SHU atypique (diagnostic établi par le médecin traitant, présentation initiale ou complication, post-transplantation ou non)	
Patients recevant des EP ou perfusions de PFC (au moins 1 fois toutes les 2 semaines et au maximum 3 fois par semaine) pendant au moins 8 semaines avant la 1 ^{ère} dose d'éculizumab	Numération plaquettaire abaissée sous au moins 4 EP/perfusions de PFC dans la semaine précédant le screening
Numération plaquettaire stable	Numération plaquettaire abaissée ($< 150.10^9/L$ ou au moins 25% inférieure à la numération moyenne des 3 dernières mesures établies lors de la dernière admission en lien avec la microangiopathie thrombotique systémique)
Hémolyse : LDH \geq limite supérieure de la normale (LSN)	
Insuffisance rénale : créatinine \geq LSN	
Contraception efficace pour les femmes	
Consentement éclairé du patient ou du représentant légal pour les adolescents	

La recherche ou l'identification d'une mutation génétique de facteurs du complément n'était pas requise, ni le dosage des protéines du complément ou de leur activité. Les patients pouvaient être pris en charge par dialyse au cours des études.

Tous les patients ont reçu une vaccination contre *Neisseria meningitidis*, soit au moins 14 jours avant la 1^{ère} dose d'éculizumab, soit dans les situations d'urgence, en association à une antibioprophylaxie jusqu'à 14 jours après la vaccination.

Principaux critères de non inclusion :

- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) (forme acquise ou congénitale) : activité ADAMTS13 $< 5\%$,
- Antécédent de cancer dans les 5 ans,
- SHU à *E. coli* producteur de Shiga-toxines,
- Infection VIH connue,
- SHU en lien à une exposition médicamenteuse,
- SHU en lien avec une greffe de moelle osseuse,
- Infection bactérienne systémique active, non traitée, pouvant affecter le diagnostic ou la prise en charge du SHU atypique,
- Infection méningococcique non résolue,
- Grossesse/allaitement,
- Lupus érythémateux systémique connu,
- Sepsis confirmé (hémocultures positives dans les 7 jours suivant le screening et non traité par antibiothérapie efficace),
- Traitement par immunoglobulines IV dans les 8 semaines précédant le screening, ou par rituximab dans les 12 semaines, ou par un autre immunosuppresseur excepté dans certains cas,
- Traitement par des agents stimulant l'érythropoïèse sauf si dosage stable sur les 4 semaines précédant le screening.

Les patients sous dialyse chronique ont été exclus dans l'étude C08-002.

Schéma de l'étude :

- Phase initiale : 900 mg par semaine pendant 4 semaines suivant le dernier EP ou perfusion de PFC,
- Semaine 5 (+/- 2 jours) : une dose de 1.200 mg,
- Phase d'entretien : 1.200 mg tous les 14 jours (+/- 2 jours).

Après la Semaine 26, les patients avaient la possibilité de prolonger leur traitement par éculizumab dans le cadre des études de suivi.

L'éculizumab était administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes.

Critères de jugement principaux :

Tableau 2 : Critères principaux de jugement des études C08-003 et C08-002

Etude C08-003	Etude C08-002
Réduction de la microangiopathie thrombotique mesurée par l'absence de signe de microangiopathie thrombotique systémique* pendant 26 semaines	Réduction de la microangiopathie thrombotique mesurée par l'évolution de la numération plaquettaire entre la 1ère dose d'éculizumab et la fin de l'étude (26 semaines)
Proportion de patients atteignant une normalisation hématologique à 26 semaines (à évaluer si l'autre critère principal était atteint)	

*L'absence de signes de microangiopathie thrombotique systémique est définie par l'absence de :

- diminution de la numération plaquettaire supérieure à 25 % par rapport à l'inclusion,
- traitement par EP ou perfusions de PFC,
- nouvelle dialyse.

La normalisation hématologique est définie par une normalisation de la numération plaquettaire et des LDH maintenue sur au moins 2 mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines. Elle reflète le contrôle de la microangiopathie thrombotique systémique médiée par le complément par la mesure de la consommation plaquettaire et de l'hémolyse.

Critères de jugement secondaires :

Tableau 3 : Critères secondaires de jugement des études C08-003 et C08-002

Etude C08-003	Etude C08-002
Evolution du taux d'intervention pour microangiopathie thrombotique (nombre d'EP / perfusions de PFC et de dialyse / patient / jour) entre la période précédant le traitement par éculizumab et la période sous traitement par éculizumab	
Evolution de la numération plaquettaire entre la 1ère dose d'éculizumab et la fin de l'étude (26 semaines)	Absence de signe de microangiopathie thrombotique systémique (comme défini ci-dessus) entre la 1ère dose d'éculizumab et la fin de l'étude (26 semaines)
Evolution du score au questionnaire EQ-5Dimensions ²	
Fonction rénale :	
<ul style="list-style-type: none">- Amélioration du stade de sévérité de l'insuffisance rénale,- Evolution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (amélioration d'au moins 15 mL/min/1,73 m²)- Diminution de l'atteinte rénale (protéinurie)	
Amélioration de l'hémoglobine d'au moins 2g/dL sur la durée de l'étude	
Réponse complète (concernant la microangiopathie thrombotique systémique)	

La réponse complète concernant la microangiopathie thrombotique systémique correspond aux critères de normalisation hématologique associés à une amélioration de la fonction rénale (créatinine plasmatique diminuée d'au moins 25 % avec maintien sur 2 mesures consécutives espacées d'au moins 4 semaines).

Résultats :

La population analysée a été celle des patients ayant reçu au moins une dose d'éculizumab.

² Ce questionnaire, non spécifique d'une pathologie, 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).

Caractéristiques des patients (voir tableau 4) :

Tableau 4 : Caractéristiques des patients des deux essais cliniques

Caractéristiques	Etude C08-003 N = 20	Etude C08-002 N = 17
Age médian, années (IC)	28 (13 – 63)	28 (17 – 68)
Sexe masculin, n (%)	8 (40)	5 (29)
Présentation initiale du SHU atypique, n (%)	5 (25)	7 (41)
Durée médiane d'évolution des complications cliniques actuelles, mois (IC)	8,6 (1,2 – 45)	0,75 (0,23 – 3,70)
Durée médiane d'évolution depuis le diagnostic de SHU atypique, mois (IC)	48 (0,66 – 286)	9,70 (0,26 – 236)
Mutation(s) et/ou auto-anticorps identifié(s), n (%)	14 (70)	13 (76)
Nombre d'EP/perfusions de PFC dans les 7 jours précédant la 1ère dose d'éculizumab, médiane (IC)	2 (1 – 3)	6 (0 – 7)
Antécédent de dialyse, n (%)	2 (10)	6 (35)
Antécédent de greffe rénale, n (%)	8 (40)	7 (41)
Insuffisance rénale de stades 3-5, n (%)	18 (90)	17 (100)
Insuffisance rénale de stades 4-5, n (%)	10 (50)	12 (70)
Numération plaquettaire initiale, médiane ($\times 10^9/L$) (IC)	218 (105 – 421)	118 (62 – 161)
Taux de LDH initial, médiane (U/L) (IC)	200 (151 – 391)	269 (134 – 634)
Créatinine initiale, médiane ($\mu\text{mol/L}$) (IC)	234 (106 – 893)	256 (124 – 787)

IC : Intervalle de confiance à 95%

▪ Etude C08-003

Les patients étaient âgés en moyenne de 28 ans, 5 adolescents ont été inclus. Il s'agissait principalement de femmes (60 %).

Le diagnostic de SHU atypique était connu pour ces patients avec une durée médiane de 48 mois depuis le diagnostic. Ces patients étaient sous EP ou perfusions de PFC chroniques (depuis plus de 5 mois chez 75 % des patients), la plupart avaient une numération plaquettaire et des LDH normaux. La durée médiane d'évolution de l'insuffisance rénale (stade sévère compris entre 3 et 5 et DFG_e < 60 ml/min/1,73 m²) était de 6 mois pour 90 % des patients en insuffisance rénale.

▪ Etude C08-002

Les patients étaient âgés en moyenne de 28 ans, un seul patient avait moins de 18 ans. Il s'agissait principalement de femmes (71 %).

Le diagnostic de SHU atypique chez ces patients était récent (médiane de 10 mois). La fréquence des EP ou perfusions de PFC, la persistance de la thrombocytopénie, l'hémolyse (mise en évidence par augmentation des LDH) et la sévérité de l'insuffisance rénale témoignaient de la microangiopathie thrombotique systémique évolutive. Tous les patients avaient une fonction rénale altérée à l'inclusion (stades 3 à 5, DFG_e < 60 ml/min/1,73 m²). Six patients avaient eu une dialyse dans les 56 jours précédant le début du traitement, dont un patient a arrêté la dialyse avant la mise sous éculizumab. Il y avait donc 5 patients sous dialyse au début du traitement.

Critères de jugement principaux (voir tableau 5) :

▪ Etude C08-003

Sur les 20 patients inclus, 16 n'ont pas eu de signes de microangiopathie thrombotique après 26 semaines de traitement, soit 80 % des patients (IC_{95%} = [56 ; 94]).

Une normalisation hématologique à 26 semaines a été obtenue chez 18 patients, soit 90 % des patients (IC_{95%} = [68 ; 99]).

▪ Etude C08-002

Après 26 semaines, la numération plaquettaire a augmentée de 73×10^9 plaquettes/L (IC_{95%} [40.10⁹ ; 105.10⁹] ; p = 0,0001).

Une normalisation hématologique à 26 semaines a été obtenue chez 14 des 17 patients inclus, soit 82 % des patients (IC_{95%} = [57 ; 96]).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études C08-003 et C08-002 à 26 semaines (☐ : critères de jugement principaux)

Critères de jugement (26 semaines)	C08-003 n = 20	C08-002 n = 17
Absence de signe de MAT n (%) (IC _{95%})	16 (80) [56 ; 94]	15 (88) [64 ; 99]
Evolution de la numération plaquettaire par rapport à l'inclusion $\times 10^9/L$ (IC _{95%})	5,28 ; p=0,64	73 [40 ; 105] ; p=0,0001
Normalisation de la numération plaquettaire n (%) (IC _{95%})	18 (90) [68 ; 99]	14 (82) [57 ; 96]
Intervention pour MAT :		
- Taux d'intervention quotidien pré-éculizumab, médiane (min max)	0,23 [0,05 ; 1,09]	0,88 [0,04 ; 1,59]
- Taux d'intervention quotidien sous éculizumab, médiane (min max), p vs. taux prétraitement	0 [0 ; 0] ; p<0,0001	0 [0 ; 0,31] p<0,0001
Amélioration ≥ 1 stade de l'IRC n (%) (IC _{95%})	7 (35) [15 ; 59]	10 (59) [33 ; 82]
Evolution du DFGe par rapport à l'inclusion mL/min/1,73m ²	+6 ; p<0,0001	+31 ; p<0,0001
Evolution du DFGe par rapport à l'inclusion ≥ 15 mL/min/1,73m ² , n (%) (IC _{95%})	1 (5) [0 ; 25]	8 (47) [23 ; 72]
Evolution durable Hgb > 20g/L, n (%) (IC _{95%})	9 (45) (23-68)	11 (65) (38-86)
Normalisation hématologique, n (%) (IC _{95%})	18 (90) (68-99)	13 (76) (50-93)
Réponse complète sur la MAT, n (%) (IC _{95%})	5 (25) (9-49)	11 (65) (38-68)

Critères de jugement secondaires :

Dans les deux études, des améliorations ont été observées pour l'ensemble des critères étudiés portant sur le taux d'interventions pour microangiopathie thrombotique, la fonction rénale, l'hémoglobémie, la normalisation hématologique et en termes de réponses complètes (voir tableau 6). Ces améliorations paraissent plus importantes chez les patients résistants aux EP et perfusions de PFC.

Les résultats intermédiaires des études de suivi suggèrent le maintien de l'efficacité à plus long terme (médiane de 62 semaines pour l'étude C08-003 et de 64 semaines pour l'étude C08-002, voir tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études C08-003 et C08-002 au cours de la période de suivi

Critères de jugement	C08-003, n = 20	C08-002, n = 17
	Durée médiane 62 semaines	Durée médiane 64 semaines
Absence de signe de MAT n (%) (IC _{95%})	17 (85)	15 (88) [64 ; 99]
Evolution de la numération plaquettaire par rapport à l'inclusion x10 ⁹ /L (IC _{95%})	17,4 ; p=0,3508	90 [69 ; 111] (52 semaines) ; p<0,0001
Normalisation de la numération plaquettaire n (%) (IC _{95%})	19 (95) [75 ; 100]	15 (88) [64 ; 99]
Intervention pour MAT :		
- Taux d'intervention quotidien pré-éculizumab, médiane (min max)	0,23 [0,05 ; 1,09]	0,88 [0,04 ; 1,59]
- Taux d'intervention quotidien sous éculizumab, médiane (min max), p vs. taux prétraitement	0 [0 ; 0] ; p<0,0001	0 [0 ; 0,31] p<0,0001
Amélioration ≥1 stade de l'IRC n (%) (IC _{95%})	9 (45) [23 ; 68]	11 (65) [38 ; 86]
Evolution du DFGe par rapport à l'inclusion mL/min/1,73m ²	+8,3 ; p<0,0001	+42,8 ; p=0,0041
Evolution du DFGe par rapport à l'inclusion ≥15 mL/min/1,73m ² , n (%) (IC _{95%})	3 (15) [3 ; 38]	9 (53) [28 ; 77]
Evolution durable Hgb > 20g/L, n (%) (IC _{95%})	10 (50) (27-73)	13 (76) (50-93)
Normalisation hématologique, n (%) (IC _{95%})	18 (90) (68-99)	15 (88) (64-99)
Réponse complète sur la MAT, n (%) (IC _{95%})	7 (35) (15-59)	13 (76) (50-93)

3.1.2. Données complémentaires

Etude rétrospective C09-001r

Cette étude observationnelle rétrospective a inclus 30 patients atteints de SHU atypiques et traités par éculizumab en dehors des essais cliniques.

Critères d'inclusion :

- homme ou femme de tout âge pour lequel le diagnostic de SHU atypique a été établi.
- patients ayant reçu au moins une dose d'éculizumab pour le traitement du SHU atypique entre 2007 et décembre 2009 en dehors du cadre des essais cliniques.

Traitement :

La durée et le dosage du traitement étaient variables selon les patients, le choix de la posologie étant à la discrétion du médecin traitant, le cas échéant après contact avec le laboratoire, notamment dans le contexte pédiatrique où des dosages en fonction du poids ont pu être établis après modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Ainsi, les patients ont pu recevoir une dose unique ou une administration chronique d'éculizumab à des doses de 300, 600, 900 et 1.200 mg.

Critères de jugement :

- Réduction de la microangiopathie thrombotique systémique :
 - Normalisation de la numération plaquettaire (≥150 10⁹/L sur au moins 2 mesures consécutives espacées d'au moins 4 semaines),
 - Evolution du taux d'intervention pour microangiopathie thrombotique (nombre d'EP/perfusions de PFC et de dialyse par jour par patient) entre la période pré-traitement et la période sous traitement,
 - Absence de signe de microangiopathie thrombotique (pendant au moins 12 semaines : pas de diminution de la numération plaquettaire de plus de 25 % de la numération initiale, pas d'EP/perfusions de PFC, pas de nouveau patient sous dialyse).

- Evolution de l'hémoglobine (≥ 2 g/dL sur au moins 2 mesures consécutives espacées d'au moins 4 semaines).
- Evolution et normalisation des LDH (\leq LSN sur au moins 2 mesures consécutives espacées d'au moins 4 semaines),
- Fonction rénale (évolution du stade de sévérité de l'insuffisance rénale, DFGe, créatinine).
- Normalisation hématologique : normalisation de la numération plaquettaire et des LDH pour les patients ayant des numérations initialement anormales) et réponse complète relative à la microangiopathie thrombotique (normalisation hématologique associée à une amélioration de la fonction rénale définie comme une diminution d'au moins 25 % de la créatinine sérique).

Résultats sur la population totale de l'étude :

La majorité des patients inclus étaient des enfants et des adolescents (19/30 soit 63 %) : 5 avaient moins de 2 ans (17 %), 10 entre 2 et 11 ans (33 %), 4 entre 12 et 18 ans et 11 plus de 18 ans.

La durée médiane d'évolution de la maladie depuis le diagnostic était de 10,9 mois. Les patients avaient été traités par 8 EP/perfusion de PFC (médiane) dans les 28 jours précédant la première dose d'éculizumab.

Une (des) mutation(s) d'un facteur régulateur du complément ou des auto-anticorps ont été identifiés pour 14 patients (47 %).

Parmi les 30 patients, 20 avaient un SHU atypique résistant aux EP (exacerbation du SHU \leq 2 mois) et 8 avaient un SHU atypique chronique (exacerbation du SHU $>$ 2 mois).

Treize patients avaient une insuffisance rénale de stades 4-5, 11 un antécédent de dialyse et 11 un antécédent de greffe rénale.

A l'inclusion, la numération plaquettaire médiane était de $159.10^9/L$ et le taux médian de LDH de 453 U/L.

Après traitement, des améliorations ont été observées notamment en termes de (voir tableau 6) :

- normalisation de la numération plaquettaire mesurée à 26 semaines : 25/30 patients (83 %), avec une numération $\geq 150.10^9/L$, amélioration moyenne de la numération plaquettaire à été de $84.10^9/L$ mesurée à 364 jours ;
- signes de microangiopathie thrombotique : 20 patients (67 %) sans aucun signe (mesure sur la totalité de la période de participation des patients) ;
- taux médian d'intervention pour microangiopathie thrombotique par patient par jour (mesure sur la totalité de la période de participation des patients) : diminution de 0,34 à 0,00 (2 patients ont eu recours à une dialyse et 9 patients à un EP).

Une normalisation hématologique (mesure à 26 semaines) a été obtenue chez 10 patients (33 %), une amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé d'au moins $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mesure sur la totalité de la période de participation des patients) chez 11 patients (37 %) et une augmentation de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dL (mesure sur la totalité de la période de participation des patients) chez 13 patients (43 %).

Une réponse complète a été obtenue chez 10 patients (33 %).

Tableau 7 : résultats d'efficacité de l'étude C09-001r

Critères de jugement	Patients traités par éculizumab n = 30
Normalisation de la numération plaquettaire ($\geq 150.10^9/L$), % (IC _{95%})	83 [65 ; 94]
Absence de signe de MAT systémique sur 12 semaines (selon la définition du critère), % (IC _{95%})	67 [47 ; 83]
Normalisation hématologique, %	33
Taux médian d'intervention pour MAT (nombre d'EP/perfusions PFC/dialyse /patient/jour) (IC _{95%})	Pré-traitement : 0,34 [0,00 ; 2,38] Sous traitement : 0,00 [0,00 ; 0,41] (p<0,0001)
Amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) d'au moins 15 mL/min/1,73 m ² , % (IC _{95%})	37 [20 ; 56]
Amélioration de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dL, % (IC _{95%})	43 [25 ; 63]
Réponse complète (concernant la MAT), %	33

Résultats dans la population pédiatrique (analyse a posteriori réalisée par l'EMA) :

La moitié de la population incluse était représentée par des patients âgés de moins de 12 ans.

Une(des) mutation(s) d'un facteur régulateur du complément ou des auto-anticorps ont été identifiés pour 7 des 15 patients.

La numération plaquettaire était abaissée chez 7 patients et les LDH augmentés chez 10 patients. L'insuffisance rénale était sévère (stades 4-5) pour 3 patients.

De même que pour la population totale de l'étude, des améliorations ont été observées chez les patients âgés de moins de 12 ans pour l'ensemble des paramètres étudiés :

- le taux médian d'intervention pour microangiopathie thrombotique a été réduit de 0,45 par patient et par jour (au cours des 28 jours précédant la première prise d'éculizumab) à 0 chez les 15 patients âgés de moins de 12 ans ;
- 11 patients n'ont pas eu de signe de microangiopathie thrombotique sur 12 semaines pendant la période de traitement ;
- 14 patients ont obtenu ou maintenu une numération plaquettaire normale, en particulier chez 6 des 7 patients qui étaient thrombocytopéniques à l'instauration du traitement ;
- La fonction rénale a été améliorée avec une augmentation du DFGe d'au moins 15 mL/min/1,73 m² chez 8 patients. Il n'a pas été nécessaire de dialyser ces patients. Sur 6 patients ayant eu recours à la dialyse dans les 28 jours précédant l'instauration du traitement, 1 a arrêté la dialyse avant l'entrée dans l'étude, et, sur les 5 restants, 4 ont pu arrêter de manière permanente la dialyse pendant la durée de l'étude ;
- une réponse complète a été obtenue chez 7 enfants et les paramètres biologiques ont été stabilisés chez 5 patients.

Cas cliniques rapportés dans la littérature

Plusieurs cas de patients atteints de SHU atypique traités par éculizumab ont été rapportés dans la littérature depuis 2009. Ainsi, 20 cas au total ont été décrits dans 15 articles publiés et 5 abstracts différents.

Parmi les cas décrits, il y avait 8 enfants de moins de 12 ans, 4 adolescents de moins de 18 ans et 8 adultes.

Pour 9 cas, il s'agissait de complications cliniques de SHU atypique post-transplantation rénale et pour 2 cas d'une prophylaxie par éculizumab instaurée en pré et/ou post-transplantation rénale sans qu'il n'y ait de signe d'activité de la maladie.

Le détail des cas figure dans les tableaux présentés en annexe.

Pour l'ensemble des cas, une amélioration stable dans le temps a été observée sur les critères hématologiques, les signes de microangiopathie thrombotique et la fonction rénale, excepté pour 2 patients. Il est à noter cependant que ces patients avaient reçu une dose unique d'éculizumab. Après une phase d'amélioration de leur état clinique, les signes de la maladie sont réapparus, associés à insuffisance rénale chronique.

3.2. Tolérance/sécurité

3.2.1. Résultats des études

▪ Etude C08-003A/B

La durée moyenne d'exposition à l'éculizumab a été de 40 semaines. Tous les patients ont été exposés au moins 26 semaines.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 6/20 patients. Des céphalées (n = 2), une leucopénie (n = 2) et une lymphopénie (n = 2) ont été les effets les plus fréquemment rapportés. Leur sévérité était légère à modérée.

Les effets indésirables graves ont été une péritonite (n = 1) et des troubles veineux (n = 1).

Une infection par tuberculose, possiblement liée au traitement et de sévérité légère, a été observée chez un patient. Aucune infection à méningocoque n'a été signalée.

▪ Etude C08-002A/B

La durée moyenne d'exposition à l'éculizumab a été de 37,7 semaines. Quinze des 17 patients ont été exposés au moins 26 semaines.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 10 patients.

Les plus fréquents ont été : leucopénie (n = 2), nausée (n = 2), vomissements (n = 2), hypertension (n = 2). Leur sévérité a été considérée comme légère.

Aucune infection à méningocoque n'a été observée.

Un cas d'hypertension grave a été rapporté.

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

▪ Etude C09-001r

Au moins un évènement indésirable a été rapporté par 22 patients des 30 patients (73%), les plus fréquents incluant fièvre (n = 9), diarrhée (n = 8), vomissements (n = 7), toux (n = 7) et infection des voies aériennes supérieures (n = 6).

Sept infections sur les 14 observées chez 6 patients, 6 ont été considérées comme possiblement liées au traitement par éculizumab. La plupart des infections ont été sévères. Tous les patients ont été guéris excepté un qui est décédé des suites d'une aspergillose pulmonaire.

Une infection méningococcique est survenue chez un patient mais en dehors de la période d'analyse. Le patient a récupéré sans séquelle et est resté sous traitement par éculizumab.

Des événements thrombotiques sont survenus chez 2 patients sous traitement. Le premier patient a présenté une thrombose non-occlusive de la veine jugulaire droite sur cathéter central. Le second patient qui avait des antécédents anciens de maladie vasculaire diffuse a présenté 3 thromboses venant compliquer une chirurgie vasculaire en lien avec cette pathologie sous-jacente.

Deux décès ont été rapportés mais n'ont pas été jugés liés au traitement.

3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 10\%$) sont une leucopénie et une céphalée.

Les effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$) sont : infections, thrombocytopénie, hémolyse, réaction anaphylactique, vertige, dysgueusie, paresthésie, hypertension artérielle accélérée, toux, congestion nasale, douleur pharyngo-laryngée, irritation de la gorge, affections gastrointestinales, alopecie, sécheresse cutanée, prurit, éruption cutanée, arthralgie, lombalgie, myalgie, douleur de la nuque, douleur des extrémités, dysurie, érection spontanée, gêne thoracique, frissons, fatigue, asthénie, réaction à la perfusion, œdème, fièvre, test de Coombs positif.

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de SOLIRIS.

3.2.3. Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance de l'éculizumab concernent son utilisation dans le cadre du traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Elles couvrent la période avril 2010-avril 2011.

Il est estimé qu'un total de 1.666 patients a été traité au cours de cette période pour lesquels 1.363 événements indésirables ont été rapportés dont 370 graves.

Soixante et onze patients sont décédés, les décès étant en lien le plus souvent avec une pathologie sous-jacente ou une comorbidité. Huit cas d'infection méningococcique ont été rapportés dont 2 ont entraîné le décès du patient. La fréquence de ces infections est estimée à 0,46 pour 100 patients-années.

De faibles titres d'auto-anticorps ont été détectés chez 2 % des patients actuellement traités par éculizumab, sans impact sur les paramètres pharmacodynamiques ou les résultats cliniques. Aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant à ce jour.

3.3. **Conclusion**

L'évaluation de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique repose sur deux études phase II non comparatives :

- l'une chez 20 adultes/adolescents atteints d'un SHU atypique sensible à la plasmathérapie, ayant une numération plaquettaire stable et une insuffisance rénale chronique, et traités à long terme par échanges plasmatiques (EP) ou perfusions de plasma frais congelé (PFC),
- l'autre chez 17 adultes/adolescents atteints de SHU atypique résistants à la plasmathérapie ayant une microangiopathie thrombotique systémique évolutive (numération plaquettaire abaissée et LDH élevées), et une atteinte d'organe vital (insuffisance rénale).

Les patients ont reçu une injection intraveineuse de 900 mg d'éculizumab par semaine pendant 4 semaines (phase initiale) suivant la dernière administration de PFC ou le dernier EP, puis une dose de 1 200 mg à la 5^{ème} semaine et tous les 14 jours jusqu'à 26 semaines (phase d'entretien). Après la 26^{ème} semaine, le traitement par éculizumab pouvait être poursuivi dans le cadre des études de suivi.

Après 26 semaines, une amélioration a été observée sur les deux critères de jugement principaux :

- sur les 20 patients atteints de SHU atypique sensibles à la plasmathérapie, 16 (80 % ; IC_{95%} = [56 ; 94]) n'ont pas eu de signes de microangiopathie thrombotique et 18 (90 % ; IC_{95%} = [68 ; 99]) ont eu une normalisation hématologique.
- chez les 17 patients atteints de SHU atypique résistants à la plasmathérapie, la numération plaquettaire a augmentée de 73.10^9 plaquettes/L (IC_{95%} [40.10⁹ ; 105.10⁹] ; p = 0,0001) et une normalisation hématologique a été obtenue chez 14 patients (82 % ; IC_{95%} = [57 ; 96]).

Malgré des résultats qui apparaissent probants, on peut regretter la faible qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de l'éculizumab,, 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 SHU atypique et l'absence de recherche de critères de suivi et d'arrêt du traitement, notamment dans le cas des formes non génétiques.

L'éculizumab a également été évalué dans, une étude observationnelle rétrospective chez 30 patients atteints de SHU atypiques (20 résistant aux EP et 8 chronique ; numération plaquettaire médiane $159.10^9/L$) traités entre 2007 et décembre 2009 par éculizumab à des doses et pendant des durées variables. Des améliorations ont été observées en termes de :

- numération plaquettaire : à 26 semaines normalisation ($\geq 150.10^9/L$ chez 25 patients (83 %) ; à 52 semaines amélioration moyenne de $84.10^9/L$;
- signes de microangiopathie thrombotique : aucun signe chez 20 patients (67 %)
- taux d'intervention pour microangiopathie thrombotique: diminution du taux médian par patient par jour de 0,34 à 0,00 (2 patients ont eu recours à une dialyse et 9 patients à un EP) ;
- atteinte hématologique : normalisation 10 patients (33 %) ;
- débit de filtration glomérulaire estimé : augmentation d'au moins $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ chez 11 patients (37 %) ;
- hémoglobinémie : augmentation d'au moins 2 g/dL : 13 patients (43 %) ;
- réponse complète chez 10 patients (33 %).

Une vingtaine de cas de SHU atypique traité par éculizumab a été rapportée dans la littérature avec une amélioration persistante dans le temps des critères hématologiques, des signes de microangiopathie thrombotique et de la fonction rénale, excepté chez 2 patients qui avaient reçu une dose unique d'éculizumab.

Dans ces études, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés ont été : leucopénie, céphalée, nausée, vomissements, hypertension, fièvre, infections dont tuberculose (1 cas), d'aspergillose pulmonaire (1 cas) et d'infection méningococcique (1 cas).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 (1^{er} 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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou microangiopathie thrombotique systémique associe anémie hémolytique à schizocytes, thrombopénie et atteinte viscérale, notamment du rein et du système nerveux central, plus rarement du tube digestif et du cœur. Les SHU atypiques représentent 10% des SHU

La prise en charge actuelle des patients atteints de SHU atypique repose sur les échanges plasmatiques et les transfusions de plasma frais congelé. Cependant ces traitements, symptomatiques qui n'agissent pas sur la dérégulation du complément, n'ont pas été validés et sont associées à des complications graves. Les transfusions de plasma frais congelé peuvent engendrer une surcharge volémique, une hypertension, une insuffisance cardiaque et une hyperprotidémie. Les échanges plasmatiques peuvent notamment engendrer une hypotension ou une hypocalcémie.

L'hémodialyse ou la greffe rénale peut être nécessaire en cas d'insuffisance rénale terminale. Toutefois, les symptômes de microangiopathie thrombotique restent présents et le risque d'altération et de rejet de greffon, sont importants.

L'éculizumab, 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. Des données cliniques complémentaires sont nécessaires pour mieux définir la population qui pourrait bénéficier le plus de SOLIRIS en fonction de l'étiologie de la maladie, ainsi que des critères de suivi, d'arrêt ou de reprise du traitement. Les risques infectieux (méningite à *Neisseria meningitidis* en particulier) sont à prendre en compte dans la surveillance du traitement.

4.4. Population cible

La population cible de SOLIRIS est définie par les seuls patients enfants et adultes atteints de SHU atypique. Les formes d'origine infectieuse de SHU ne sont en aucun cas une indication de SOLIRIS.

Le SHU atypique est une maladie très rare. Selon les données d'Orphanet³, 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.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Demande d'étude :

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.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

³ Les cahiers d'Orphanet : Prévalence des maladies rares : données bibliographiques, Mai 2012

1
2 **ANNEXE : Récapitulatif des cas rapportés dans la littérature**

3

Références	Age / Sexe	Histoire médicale	Période pré-éculizumab	Posologie éculizumab	Efficacité	Tolérance
Gruppo RA et al. 2009 ¹	18 mois M	Diagnostic SHU atypique à 8 jours 3 séries de complications cliniques (3, 9, 11 et mois) : stabilisation sousEP/PPFC	4e manifestation clinique : pas de réponse malgré 32 jours d'EP/PPFC	Initiation à J35 : 300 mg / semaine pendant 3 semaines Entretien : 600 mg toutes les 2 semaines	Amélioration hématologique et rénale dès J2, réponse sous 10 jours, maintenue à 4 mois J20 : normalisation plaquettes et LDH, créatinine proche normale	Non rapportée
Mache CJ et al. 2009 ²	17 ans M	Présentation initiale du SHU atypique	Persistance MAT malgré EP/PPFC, détérioration fonction rénale	Dose unique de 600 mg	A J5 : normalisation de la numération plaquettaire et de l'haptoglobine Amélioration fonction rénale A 2 semaines : reprise de la MAT 3 doses éculizumab sur 6 jours : normalisation haptoglobine mais IRT avec nécessité hémodialyse Nouvelle complication : anurie	Non rapportée
Nürnberg J et al. 2009 ³	37 ans F	Diagnostic SHU atypique à 25 ans 2 greffes rénales (30 et 37 ans) avec complications cliniques	Complication clinique sur 2e greffe : détérioration fonction rénale malgré 4 EP/PPFC	Dose unique de 600 mg	Résorption hémolyse, récupération fonction rénale Stable à 8 mois	Non rapportée
Al-Akash SI et al. 2010 ⁴	15 ans M	IRT sur SHU atypique à 16 mois 2 greffes rénales (2 ans ½ et 8 ans) avec complications cliniques	3e greffe : prophylaxie par EP/perfusions de PFC pre/post-greffe A 2 mois : infection A/H1N1 avec MAT à biopsie EP/PPFC sur 11 jours Initiation éculizumab après 9e EP/PPFC	900mg puis 900 mg à J2 (post dernier EP/PPFC) Total de 4 doses d'induction de 900 mg sur 4 semaines Entretien : 1 200 mg toutes les 2 semaines	Après induction : créatinine à 1,6 mg/dL Biopsie : amélioration MAT à 6 mois, absence MAT à 12 mois Stable à 13 mois avec C3 très bas et créatinine 1,2-1,4 mg/dL Poursuite éducation normale et activités physiques dont sports de compétition	Non rapportée

4 F : féminin, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRT : insuffisance rénale terminale, M : masculin, MAT : microangiopathie thrombotique, EP/PPFC: échange plasmatique/perfusion de
5 plasma frais congelé, SHU atypique : syndrome hémolytique et urémique atypique, * abstract
6

1

Références	Age / Sexe	Histoire médicale	Période pré-éculizumab	Posologie éculizumab	Efficacité	Tolérance
Châtelet V et al 2010 ⁵	42 ans F	IRT à 30 ans 2 greffes rénales (34 et 37 ans) avec complications cliniques	Exacerbation SHU atypique à 3 ans post-2e greffe : stabilisation sous EP/PPFC mais diarrhée, fatigue Décision arrêt EP/perfusion PFC : éculizumab	Initiation à J4 post-dernier EP/PPFC : 900 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 1 200 mg toutes les 2 semaines	17 mois de traitement sans EP/PPFC Baisse schizocytes, normalisation haptoglobine, stabilisation créatinine, pas de diarrhée Délai dans administration de 2 doses d'éculizumab : retour temporaire MAT, résorbée après nouvelle dose Amélioration significative de la fatigue et qualité de vie	Non rapportée
Davin JC et al. 2010 ⁶	17 ans F	Diagnostic SHU atypique à 3 ans 2 greffes rénales (5 et 12 ans) avec complications cliniques Complications neurologiques	3e greffe avec prophylaxie par EP/PPFC : complications neurologiques, MAT et augmentation créatinine Développement réaction allergique au plasma nécessitant adrénaline : arrêt EP/PPFC (risque cérébrovasculaire)	Initiation après dernier EP/PPFC : 900 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 1 200 mg toutes les 2 semaines	A 6 mois : créatinine stable 1,36 mg/dL, pas changement significatif pour hémoglobine, haptoglobine et LDH, numération plaquettaire normale	Pas d'évènement indésirable
Köse O et al. 2010 ⁷	18 ans F	Présentation initiale du SHU atypique Possible déclenchement en lien avec contraception orale débutée 2 mois avant	Pas de stabilisation sous EP/PPFC (18 séances)	Dose unique de 600 mg	Amélioration hémolyse et fonction rénale en 1 semaine, normalisation de la numération plaquettaire, arrêt dialyse A 2 mois : complication et IRT	Non rapportée
Lapeyraque AL et al. 2010 ⁸	7 ans F	Diagnostic SHU atypique à 7 mois 11 séries de complications cliniques : lésions glomérulaires chroniques, maladie active (augmentation créatinine)	6 ans : complication clinique sévère après épisode diarrhéique sans stabilisation sous EP/PPFC	Initiation à J10 (arrêt EP/PPFC) : 600 mg/semaine pendant 3 semaines Entretien : 600 mg toutes les 2 semaines	A 1 semaine : résorption HTA, augmentation de la numération plaquettaire, normalisation de l'haptoglobine, retour fonction rénale niveau initial Stable à 12 mois sans complication malgré infections virales, créatinine normale	Non rapportée

2
3
4
5

F : féminin, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRT : insuffisance rénale terminale, M : masculin, MAT : microangiopathie thrombotique, EP/PPFC : échange plasmatique/perfusion de plasma frais congelé, SHU atypique : syndrome hémolytique et urémique atypique, * abstract

Références	Age / Sexe	Histoire médicale	Période pré-éculizumab	Posologie éculizumab	Efficacité	Tolérance
Larrea CF et al. 2010 ⁹	22 ans F	Diagnostic de SHU atypique à 20 ans (postpartum) Pas de stabilisation sous EP/PPFC : IRT Greffe rénale à 22 ans	Complication clinique à J12 post-greffe : pas de stabilisation sous EP/PPFC	Dose unique de 600 mg	A J4 : normalisation de la numération plaquettaire et fonction rénale Stable à 7 mois sans traitement	Non rapportée
Prescott HC et al. 2010 ¹⁰	47 ans F	Présentation initiale du SHU atypique MAT et IRA	Sous stabilisation créatinine, amélioration LDH et plaquettes Détérioration à 2 semaines malgré EP/PPFC : baisse plaquettes et détérioration fonction rénale	Initiation : 900 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 1 200 mg toutes les 2 semaines	Amélioration continue de la fonction rénale	Bonne tolérance sans complication infectieuse ou autre
Zimmerhackl LB et al. 2010 ¹¹	9 ans M	Diagnostic SHU atypique à 4 ans Sous dialyse pendant 6 ans	Septicémie sur cathéter : détérioration fonction rénale Greffe rénale : normalisation post-greffe sous EP/PPFC jusqu'à J9 puis éculizumab en prophylaxie	1ère dose à J10 post-greffe : 600 mg Entretien : 600 mg toutes les 2 semaines	A 1 an post-greffe : pas signe activité maladie (plaquettes et haptoglobine normales), fonction rénale normale	Non rapportée
Chandran S et al. 2011 ^{12*}	34 ans F	Présentation initiale du SHU atypique Post-greffe rein-pancréas (IRT 2ndaire diabète type I)	J2 post-greffe : détérioration fonction rénale, MAT Pas de stabilisation sous EP/PPFC	1ère dose de 1 200 mg 2e dose de 900 mg à 1 semaine	Amélioration de la numération plaquettaire, des LDH et fonction rénale dès J2 Stable à 4 mois avec LDH, plaquettes et hémoglobine normaux	Non rapportée

F : féminin, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRT : insuffisance rénale terminale, M : masculin, MAT : microangiopathie thrombotique, EP/PPFC: échange plasmatique/perfusion de plasma frais congelé, SHU atypique : syndrome hémolytique et urémique atypique, * abstract

1
2
3
4
5

Références	Age / Sexe	Histoire médicale	Période pré-éculizumab	Posologie éculizumab	Efficacité	Tolérance
Nester C et al. 2011 ^{13*}	12 ans F	Diagnostic SHU atypique à 8 ans Greffe rénale à 8 ans avec complication clinique	Complications à 25 mois post-greffe : MAT, IRA avec HTA Stabilisation partielle sous PE/PI sans récupération fonction rénale Décision greffe rénale associée à éculizumab	1 semaine avant greffe : EP/PPFC + 900 mg éculizumab 1 jour avant greffe : EP/PPFC Veille chirurgie : 900 mg éculizumab 3e-4e doses à 1 et 2 semaines post-greffe : 900 mg Entretien : 900 mg toutes les 2 semaines	Créatinine : diminuée à 133 µmol/L à J7 sans MAT C3 normalisé en 2 semaines A 4 mois : créatinine continue à baisser (80 µmol/L), pas hémolyse, TA normale, retour vie normale	Non rapportée
Ohanian M et al. 2011 ^{14*}	50 ans F	Présentation initiale du SHU atypique	MAT confirmée après colectomie totale Déclin neurologique et respiratoire, détérioration fonction rénale	Initiation : 900 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 1 200mg toutes les 2 semaines A partir de la 7e dose : 600 mg toutes les semaines suite à nausées	Normalisation LDH, haptoglobine après 6e dose Amélioration continue fonction rénale avec arrêt dialyse après 4e dose Récupération neurologique totale	Nausées : résorbées après modification schéma thérapeutique
Weitz M et al. 2011 ^{15*}	7 ans M	Diagnostic SHU atypique à 6 mois	Difficulté réalisation hémodialyse : greffe rénale en urgence Traitement prophylactique par éculizumab	Initiation : 600 mg la 1ère semaine, 300 mg la 2e 600mg juste avant et après greffe Entretien : 300 mg toutes les 2 semaines (avec quelques doses à 600mg) Greffe sous 3 semaines	Stable à 7 mois avec fonction rénale normale et absence d'hémolyse Absence d'hémolyse malgré inhibition incomplète activité du complément	Absence de complication
Fremont O et al. 2009 ^{16*}	4 ans M	Présentation initiale du SHU atypique	Suite infection respiratoire Stabilisation partielle sous EP/PPFC	Initiation : 300 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 600 mg toutes les 2 semaines	Normalisation LDH, plaquettes et hémoglobine en 2 semaines Stable à 10 semaines	Non rapportée

1 F : féminin, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRT : insuffisance rénale terminale, M : masculin, MAT : microangiopathie thrombotique, EP/PPFC: échange plasmatique/perfusion de
2 plasma frais congelé, SHU atypique : syndrome hémolytique et urémique atypique, * abstract
3
4

Références	Age / Sexe	Histoire médicale	Période pré-éculizumab	Posologie éculizumab	Efficacité	Tolérance
Legault DJ et al. 2009 ^{17*}	34 ans F	Diagnostic de SHU atypique Greffe rénale à 34 ans	1 mois post-greffe : IRA, MAT Stabilisation sous EP/PPFC 5 mois post-greffe : complication clinique sans stabilisation sous EP/PPFC	Initiation : 900 mg/semaine pendant 4 semaines Entretien : 1 200 mg/semaine toutes les 2 semaines	A 4 semaines : stabilisation créatinine A 7 semaines : absence MAT à biopsie Stable à 6 mois, amélioration créatinine, numération plaquettaire et haptoglobine normales	Non rapportée
Ardissino et al. 2010 ^{18*}	6 ans M	Présentation initiale du SHU atypique	Greffe rénale avec EP/PPFC en prophylaxie pré/post-greffe Complication post-greffe à 2 mois : pas de stabilisation sous EP/PPFC	1ère dose de 600 mg 2 doses supplémentaires à 1 et 2 semaines	Réponse obtenue : diminution créatinine et LDH	Non rapportée
Häffner K et al. 2010 ^{19*}	4 ans M	Diagnostic de SHU atypique à 14 mois 7 séries de complications cliniques en 3 ans	Au fil du temps : absence de stabilisation sous EP/PPFC	Initiation : 600 mg puis 300 mg à 1 semaine Entretien : 300 mg toutes les 2 semaines	Réponse rapide : diminution créatinine, réduction protéinurie et amélioration HTA sans signe de MAT	Non rapportée
Tschumi S et al. 2010 ^{20*}	9 ans F	Présentation initiale du SHU atypique	Complications cliniques si espacement EP/PPFC	600 mg toutes les 2 semaines	A 9 mois : absence MAT, fonction rénale stable, amélioration qualité de vie	Non rapportée

F : féminin, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRT : insuffisance rénale terminale, M : masculin, MAT : microangiopathie thrombotique, EP/PPFC: échange plasmatique/perfusion de plasma frais congelé, SHU atypique : syndrome hémolytique et urémique atypique, * abstract

1
2
3
4
5
6
7

Liste des références bibliographiques

1. Gruppo RA, Rother RP. Éculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(5):544-546.
2. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedl S et al. Complement inhibitor éculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1312-1316.
3. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA et al. Éculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(5):542-544.
4. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Éculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(4):613-619. Epub 2010.
5. Châtelet V, Lobbedez T, Frémeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckenlync JP, Hurault de Ligny B. Éculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4353-4355.
6. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with éculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):708-711.
7. Köse O, Zimmerhackl L-B, Jungraithmayr T, Mache C, Nürnberger J. New treatment options for atypical hemolytic syndrome with the complement inhibitor éculizumab. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(6):669-672.
8. Lapeyraque A-L, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of éculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(4):621-624.
9. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of éculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation.* 2010;89(7):903-904.
10. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Éculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol.* 2010;85(12):976-977.
11. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Jungraithmayr T. Prophylactic éculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1746-1748.
12. Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Éculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation – A case report. *Transplant Proc.* 2011;43(5):2097-2101.
13. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A et al. Pre-emptive éculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1488-1494.
14. Ohanian M, Cable C, Halka K. Éculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications.* 2011;3:5-12.

15. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic éculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1325-1329.
16. Fremont OT, Gordon CA, Hand MM. Éculizumab treatment for aHUS in a child with positive family history. Abstract presented at the 42nd annual meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, CA, October 27-November 1, 2009. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20.
17. Legault DJ, Boelkins MR. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchangeresistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor éculizumab. Abstract presented at the 51st annual meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 5-8, 2009.
18. Ardissino G, Testa S, Paglialonga F, Belingeri M, Ghio L, Sogliani A et al. Remission of plasma-resistant atypical hemolytic uremic syndrome relapse on kidney graft with éculizumab. Abstract presented at the 2nd international conference on HUS, MPGN and PNH, Innsbruck, Austria, June 13-15, 2010.
19. Häffner K, Hofer J, Zimmerhackl LB, Pohl M. Effective éculizumab therapy of familiar atypical HUS in a 4 year old patient. Abstract presented at the 2nd international conference on HUS, MPGN and PNH, Innsbruck, Austria, June 13-15, 2010.
20. Tschumi S, Bucher BS, Spartaà G, Gaspert A, Gugger M, Ardissino G et al. Éculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. Abstract presented at the 2nd international conference on HUS, MPGN and PNH, Innsbruck, Austria, June 13-15, 2010.