



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 octobre 2007

**SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Boîte de 1 flacon de 30 ml (solution à 10 mg/ml) (CIP : 571-138-4)**

**ALEXION Pharma France**

Eculizumab

Liste I

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

Médicament orphelin

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

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Eculizumab

## 1.2. Originalité

L'éculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément et inhibe la partie terminale du complément. Il intervient de manière spécifique sur le mécanisme de survenue de l'hémolyse en inhibant uniquement les étapes tardives de la cascade du complément. Les fonctions d'opsonisation sont préservées.

## 1.3. Indication

SOLIRIS (éculizumab) 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.

## 1.4. Posologie

Pour réduire le risque d'infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*), tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant le début du traitement par SOLIRIS et doivent être de nouveau vaccinés selon les recommandations vaccinales en vigueur.

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.

La posologie comporte une phase initiale de 5 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg d'éculizumab par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes chaque semaine pendant les 4 premières semaines, suivie de 900 mg d'éculizumab à la cinquième semaine de la phase initiale.
- Phase d'entretien : 900 mg d'éculizumab administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes tous les 14 jours, plus ou moins 2 jours.

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 perfusion intraveineuse de 25 à 45 min par gravité, pompe seringue ou pompe à perfusion. 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.

Enfants et adolescents : il n'y a aucune expérience chez les enfants.

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

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

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

L04AA25 :

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	Agents immunosupresseurs
L04A	Agents immunosupresseurs
L04AA	Agents immunosupresseurs sélectifs
L04AA25	Eculizumab

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SOLIRIS est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament ayant une indication validée dans le traitement de l'HPN.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- 2 études de phase III, l'une non comparative de 52 semaines (SHEPHERD dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme), l'autre versus placebo de 26 semaines (TRIUMPH), avec leur phase d'extension de 104 semaines en ouvert
- 1 étude de phase II, non comparative, de 12 semaines avec des phases d'extension de 52 et 104 semaines.

L'étude TRIUMPH<sup>1</sup>, dont la méthodologie est comparative, est décrite ci-après.

### 3.1. Efficacité

#### Etude TRIUMPH

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'éculizumab chez des patients atteints d'HPN.

Méthode : Etude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo.

Schéma de l'étude :

L'étude comprenait 3 phases :

- 2 semaines de sélection,
- 3 mois d'observation,
- 26 semaines de traitement.

<sup>1</sup> Voir les détails de l'étude dans l'EPAR sur [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

Code de champ modifié

#### Critères d'inclusion :

- âge supérieur à 18 ans,
- au moins 4 transfusions au cours de la dernière année en raison d'une anémie ou de la survenue de symptômes associés à l'anémie,
- clone de cellules souches hématopoïétiques de type III<sup>2</sup> ≥10% mesuré par cytométrie de flux
- taux de plaquettes > 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>,
- niveau de LDH au moins 1,5 fois au dessus de la limite normale supérieure,
- vaccination contre *Neisseria Meningitidis*.

Avant la randomisation, les patients ont été observés pendant 13 semaines. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient, au cours de ces 13 semaines, avoir reçu une transfusion appelée « transfusion qualifiante ».

Les critères définis pour la transfusion étaient : un taux d'hémoglobine ≤9 g/dl avec des symptômes d'anémie ou un taux d'hémoglobine <7 g/dl avec ou sans symptômes d'anémie. Ce taux d'hémoglobine représentait le taux de base que le patient devait atteindre au cours de l'étude pour justifier une transfusion.

#### Critères de non-inclusion :

- taux d'hémoglobine au cours des 12 derniers mois >10,5g/dl,
- polynucléaires neutrophiles ≤500/μl,
- infection bactérienne,
- antécédent de transplantation de moelle osseuse,
- antécédent d'infection à méningocoque.

#### Groupes de patients et traitements :

Groupes	Effectif randomisé	Posologie
<b>Eculizumab</b>	43	600 mg/semaine au cours de 4 premières semaines suivi d'une dose de 900 mg à la cinquième semaine et d'une dose de 900 mg administrée toutes les deux semaines.
<b>Placebo</b>	44	Administration IV 1 fois par semaine pendant 5 semaines puis toutes les 2 semaines.

Au cours de l'étude, les traitements concomitants de l'HPN étaient acceptés. Toutefois, pour l'érythropoïétine et les immunosuppresseurs, leurs posologies devaient être stables depuis au moins 26 semaines avant l'inclusion et depuis au moins 4 semaines pour les corticostéroïdes.

#### Critères de jugements principaux :

- pourcentage de patients avec stabilisation du taux d'hémoglobine : la stabilisation de l'hémoglobine était considérée comme atteinte lorsque le niveau d'hémoglobine demeurait au-dessus du seuil d'hémoglobine ayant justifié la transfusion qualifiante
- nombre d'unité de globules rouges transfusées.

#### Critères de jugements secondaires :

- absence de besoin transfusionnel au cours des 26 semaines de traitement,
- hémolyse intravasculaire mesurée par l'aire sous la courbe (AUC) du taux de LDH, (libéré par les globules rouges) de l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude (le taux de LDH est corrélé à l'importance de l'hémolyse) ;
- évolution de l'asthénie par rapport à l'état initial évaluée par :
  - l'échelle FACIT-F, (score variant de 0 à 52, un score élevé représentant une amélioration de l'état d'asthénie) ; les scores à l'inclusion ont été comparés avec les scores obtenus lors des visites des semaines 3, 12, 20 et 26 ;

<sup>2</sup> Clone de cellules souches hématopoïétiques totalement dépourvues en GPI (glycophosphoinositol), protéine d'ancrage à la surface des cellules où sont normalement amarrées des protéines régulatrices de l'activité du complément (facteurs de protection).

- le pourcentage de patients ayant atteint une différence cliniquement pertinente, définie par une amélioration de 4 points ou plus sur l'échelle FACIT-F.

#### Résultats :

Sur les 87 patients randomisés et ayant participé à la phase de traitement, 75 ont terminé l'étude : 41/43 (95,3%) dans le groupe éculizumab et 34/44 (77,3%) dans le groupe placebo. Dans le groupe éculizumab, les arrêts d'étude n'étaient pas liés à un manque d'efficacité. Dans le groupe placebo, le traitement a été interrompu en raison du manque d'efficacité.

**Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires après 26 semaines de traitement :**

Critères de jugement	Eculizumab (n=43)	Placebo (n=44)	p
<b>Principaux</b>			
Patients avec stabilisation du taux d'hémoglobine (%)	21 (48,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Nombre d'unités de globules rouges transfusées (U/patient)			
Médiane	0	10	<0,001
Moyenne	3	11	
<b>Secondaires</b>			
Patients n'ayant pas eu recours à la transfusion (%)	22 (51,2%)	0 (0,0%)	<0,001
Hémolyse intravasculaire (LDH-ASC, U/L x jour)	58 587	411 822	<0,001
Evolution de l'asthénie par rapport à l'état initial (échelle FACIT-F de 0 à 52)			
- Score moyen	+ 6,4±1,2	- 4,0±1,7	<0,001
- % de patients avec amélioration ≥4 points	53,7%	20,5%	0,0028

La stabilisation du taux d'hémoglobine a été observée chez 48,8% des patients traités par éculizumab et 51,2% n'ont pas eu recours à la transfusion durant les 26 semaines de traitement. En revanche, aucun des patients du groupe placebo n'a vu son taux d'hémoglobine stabilisé et tous ont eu recours à la transfusion (en moyenne, perfusion de 11 U/patient de globules rouges).

L'asthénie des patients sous éculizumab a diminué (+6,4 points sur l'échelle FACIT-F en moyenne) alors qu'elle s'est aggravée sous placebo (-4,0 points). Le seuil cliniquement pertinent d'amélioration de l'asthénie (variation du score >+4 points) a été atteint chez 53,7% des patients sous éculizumab contre 20,5% des patients sous placebo (p=0,0028).

L'éculizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement, principaux et secondaires, et toutes les différences observées sont cliniquement pertinentes

#### **Données cliniques complémentaires**

Des 195 patients provenant des différentes études (SHEPHERD, TRIUMPH et autres études initiales) et traités par éculizumab ont été enrôlés dans une phase d'extension à long terme. Les patients ont conservé une baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la durée de l'exposition à l'éculizumab, comprise entre 10 et 54 mois, et il a été observé une réduction du taux d'événements thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où il s'agit d'une phase d'extension réalisée en ouvert.

#### **3.2. Tolérance/sécurité**

Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents (>5/100) ont été : céphalée, rhinopharyngite, nausées, fièvre, myalgie, fatigue, infections (en particulier Herpes simplex).

Bien qu'aucune différence n'ait été observée versus placebo, le risque de survenue de réactions allergiques et d'apparition d'anticorps anti-éculizumab ne peut être écarté.

Le plan de gestion des risques européen associé à l'AMM de SOLIRIS prévoit la constitution d'un registre de tolérance visant à recueillir les données de tolérance à long terme.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'éculizumab ont été évaluées dans une étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo chez 87 patients adultes atteints d'HPN définie par > 4 transfusions l'année précédente, clone de cellules souches hématopoïétiques de type III  $\geq 10\%$  mesuré par cytométrie de flux, nombre de plaquettes > 100 000 cellules/mm<sup>3</sup> et taux de LDH > 1,5 fois la limite normale supérieure. Les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria Meningitidis*.

Après 26 semaines de traitement, l'éculizumab étant utilisé à la posologie recommandée par l'AMM, il a été observé une différence significative et cliniquement pertinente par rapport au placebo sur tous les critères étudiés. En particulier, par rapport au placebo, le % de patients avec stabilisation du taux d'hémoglobine observé sous éculizumab a été supérieur (48,8% versus 0,0%) et le nombre moyen d'unités de globules rouges transfusées par patient a été inférieur (3 en moyenne avec une médiane de 0 versus 11 avec une médiane de 10).

Par ailleurs, dans une étude de suivi à long terme, en ouvert, ayant inclus l'ensemble des patients traités par éculizumab issus de toutes les études cliniques de SOLIRIS (soit une population de 195 patients avec une durée d'exposition à l'éculizumab de 10 à 54 mois), il a été observé une diminution du taux d'accidents thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement par éculizumab. Toutefois, ce résultat est à considérer avec précaution car il n'a été observé qu'à partir d'études cliniques non contrôlées.

Les effets indésirables les plus fréquents (>5/100) ont été : céphalée, rhinopharyngite, nausées, fièvre, myalgie, fatigue, infections (en particulier Herpes simplex). Les risques allergiques et infectieux (méningite à *Neisseria meningitidis* en particulier) sont à prendre en compte dans la surveillance du traitement. Un registre européen des patients traités par SOLIRIS doit être constitué afin de faire un suivi à long terme de la tolérance.

En conclusion, l'éculizumab a réduit de façon importante les épisodes hémolytiques chez les patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions et les résultats issus de la phase d'extension, non contrôlée, suggèrent une efficacité de l'éculizumab sur la réduction du risque de survenue d'accidents thromboemboliques, facteur de mauvais pronostic pour les patients hémolytiques. Dans l'état actuel des données, le traitement par éculizumab n'entraîne pas d'effets indésirables graves.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'éculizumab peut donc être considéré comme important.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt de santé publique :

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection grave pouvant engager le pronostic vital, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO<sup>3</sup>, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux traitements existants (transfusion, allogreffe de moelle osseuse). Toutefois, compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel de SOLIRIS sur la morbidité et la qualité de vie ne pourra être 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, chez les patients ayant un antécédent de transfusions.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse. Actuellement, le traitement se limite à des transfusions de sang phénotypé, filtré et pauvre en plasma. Le seul traitement curatif, dans les formes graves, est l'allogreffe de moelle osseuse.

Le service médical rendu par SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu de la quantité d'effet observée sur la réduction du besoin de transfusions et sur l'amélioration de la qualité de vie la commission considère que SOLIRIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Actuellement, le traitement se limite à des transfusions de sang phénotypé, filtré et pauvre en plasma. Le seul traitement curatif, dans les formes graves, est l'allogreffe de moelle osseuse.

D'autres traitements symptomatiques sont utilisés mais ils n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN.

SOLIRIS est le premier traitement médicamenteux à visée curative ayant une indication validée. C'est un traitement de première intention, chez les patients ayant un antécédent de transfusions.

La prescription de SOLIRIS doit être associée à une vaccination méningococcique et une antibioprofylaxie par oracilline (recommandations Afssaps).

#### **4.4. Population cible**

La population cible de SOLIRIS est définie par les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ayant un antécédent de transfusions.

---

<sup>3</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

Il s'agit d'une maladie orpheline.

La prévalence de la maladie serait de 7,7 cas par million selon les données issues du registre national mis en place par la société française d'hématologie. Toutefois, ce registre n'est pas exhaustif car les patients traités dans les services de médecine interne ou d'hépatologie n'ont pas été inclus. Ce registre représenterait environ 80% des patients effectivement atteints d'HPN.

Par conséquent, la population cible de SOLIRIS peut être estimée entre 500 et 600 patients.

Le bénéfice clinique du traitement par SOLIRIS a été démontré uniquement chez les patients ayant un antécédent de transfusions. Cette population peut être approchée en tenant compte du fait que, selon l'expert, l'hémolyse serait associée à l'HPN dans 90% des cas.

#### **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 les indications et posologies de l'AMM.